Aus dem Hygienischen Institut der Universität Berlin.
(Leiter: Professor Dr. H. Zeiss)

Streptokokkentypen und ihre Inkonstanz

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des medizinischen Doktorgrades

an der

Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

vorgelegt von

PAUL HARTMANN

aus Arfeld in Westfalen

Tag der Promotion: 18. April 1939

Buchdruckerei Franz Linke, Berlin NW 7, Marienstr. 13

M 25

Gedruckt mit Genehmigung

der

Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. Siebeck

Referent: Prof. Dr. Zeiss

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen lieben Eltern gewidmet

Gliederung.

1. Einleitung
2. Herkunft der Streptokokkenstämme
3. Morphologie
4. Streptokokkus intermedius, eine zwischen Streptokokkus pyogenes hämolyticus und Streptokokkus viridans stehende Erscheinungsform, die die laufenden Übergänge zwischen den bekannten Stroptokokkentypen kennzeichnet.
5. Kulturelles Verhalten der wichtigen Streptokokkentypen
   a) Das Verhalten gegenüber Peptonwasser
   b) Das Verhalten gegenüber Pferdeblut
   c) Über die Kohlehydratvergärung
   d) Über die reduzierenden Eigenschaften der Streptokokken
   e) Das Verhalten gegenüber Rindergalle und Optochin
6. Über die Arteinheit der Streptokokken-Pneumokokkengruppe
7. Über die Virulenz der Streptokokken und Pneumokokken
8. Kurze Zusammenfassung

Einleitung.

Ueber die Variabilität der Streptokokken- und Pneumokokkentypen liegen zahlreiche Untersuchungen vor. Robert Koch und seine Anhänger stellten die Lehre von der Konstanz der Bakterienarten auf. Kruse und Pansini beobachteten aber, daß alle Streptokokkentypen außerordentlich variieren. Sie nahmen an, daß alle Streptokokken- und Pneumokokkentypen einer gemeinsamen Wurzel entspringen. Auch heute vertreten viele namhafte Bakteriologen und Kliniker die Lehre von der Artverschiedenheit der Streptokokkentypen. Der unitaristische Standpunkt hat sich noch nicht durchgesetzt.

Die Begriffe „Art" und „Typus" in der Streptokokkenlehre könnten wir folgendermaßen formulieren:

Die Art umfaßt die Summe aller Streptokokkenmutationen, Streptokokkenmodifikationen, Pneumokokkenmutationen und Pneumokokkenmodifikationen. Unter Streptokokkenart sind bei guten Wachstumsverhältnissen grampositive Kokken zu verstehen, die in flüssigen Nährmedien in Diplo- oder Kettenform aneinander gelagert sind, und die unabhängig von allen Umweltbedingungen diese Merkmale von Generation zu Generation weitervererben.

Die Typen sind die (ideellen) Grundformen der durch bestimmte Umweltbedingungen gebildeten Erscheinungsformen. Die Art unterteilt sich also gewöhnlich in mehrere Typen. (Der Begriff „Streptokokkentypus würde richtiger „Streptokokkenmutation" benannt, da sich jedoch die Bezeichnung Typus in der Streptokokkenlehre eingebürgert hat, möchte ich sie beibehalten.)

In der Form der Kolonien, in dem kulturellen Verhalten und in der Virulenz gegenüber Menschen und Tieren ließen sich mit verschiedenen Eigenschaften ausgestattete Phänotypen voneinander abgrenzen. Diese von Bakteriologen systematisch geordnetn Erscheinungstypen vererben ihre äußeren Merkmale auf künstlichen Nährböden weiter, besitzen aber die Fähigkeit, im Kampf ums Dasein Standortstypen zu bilden, sich ihrer Umgebung anzupassen. Diese durch äußere Einflüsse erworbenen Wachstumsformen und Eigenschaften, die sich weitervererben, beruhen auf einer Aenderung im Gefüge des Ideoplasmas.

In der Streptkokkenlehre spielen die verschiedenen Phänotypen für die Diagnose der Art und zur Unterscheidung saprophytärer von virulenten Keimen eine Rolle.

Ich habe mir auf Anregung und mit weitgehender Unterstützung von Herrn Professor Dr. Zeiss und Herrn Professor Dr. Ehrismann die Aufgabe gestellt, die wichtigsten Streptokokkentypen, soweit sie für die menschliche Pathologie eine Rolle spielen, zu beschreiben und ihre Inkonstanz zu untersuchen.

Herkunft der Stämme.

Die Strepto- und Pneumokokkenstämme isolierte ich teilweise aus dem Untersuchungsmaterial (Rachenabstrichen) des Hygienischen Instituts in Berlin, teilweise aus Lungen, Milz und Herz menschlicher Leichen, die im Pathologischen Institut des Virchowkrankenhauses in Berlin seziert wurden. Um eine Störung des Sektionsbetriebes zu vermeiden und aus Mangel an technischen Hilfsmitteln konnte ich nicht unter absolut sterilen Bedingungen die Keime abimpfen.

In Situ öffnete ich den linken und rechten Ventrikel des Herzens mit abgeglühtem Messer, führte eine sterile Oese in das Herzblut und impfte den Oeseninhalt auf Blutagar über. Thrombotische Auflagerungen der Mitral- und Aortenklappen wurden sofort nach Herausnahme des Herzens mit glühendem Messer gespalten und von der Einschnittstelle aus dem Inneren des Thrombus Material auf Blutagar fraktioniert ausgestrichen. Milz und Lunge wurden nach Herausnahme aus der Leiche mit glühendem Messer angeschnitten und Organbrei mit steriler Oese auf Blutagar übertragen.

Ich möchte kurz alle von mir untersuchten Strepto- und Pneumokokkenstämme mit besonderer Berücksichtigung ihrer Herkunft aufzählen:

Streptokokkus pyogenes hämolyticus.

Nummer der Stämme	Herkunft der Stämme
1.	Rachenabstrich
2.	Rachenabstrich (Scharlachverdacht)
3.	Rachenabstrich
4.	„Hämolyticus Virchow" (Alter Institutsstamm)
5.	Nasenabstrich
6.	Rachenabstrich

Streptokokkus pyogenes hämolyticus.

Nummer der Stämme	Herkunft der Stämme
7.	Rachenabstrich
8.	Rachenabstrich (Scharlachverdacht)
9.	Sputum (Tbc. +)
10.	Sputum (Tbc. +)
11.	Rachenabstrich
12.	Rachenabstrich
13.	Rachenabstrich
14.	Rachenabstrich
15.	Abstrich aus vereiterten Bronchialdrüsen. Todesursache: Lungentuberkulose, azinös-käsige Bronchopneumonie.
16.	Abstrich aus wandständigen Thromben der ulcerierten Aortenklappen und Aorta ascendens bei schwer arteriosclerotisch veränderter Aortenintima. Todesursache: Endocardiatis ulcerosa der Aortenklappen, Arteriosclerose, Sepsis.
17.	Abstrich aus organisiertem Thrombus der ulcerierten Aortenklappen. Todesursache: Endocorditis lenta, Gesichtserysipel, Sepsis.
18.	Abstrich aus Hirnabszeß. Todesursache: Eitrige Encephalitis, Meningitis.
19.	Abstrich aus embolischem Pfropf der Arteria pulmonalis Todesursache: Embolie der Arteria pulmonalis.
20.	Abstrich von bronchopneumonischen Herden der Lunge Todesursache: Bronchopneumonie, fibrinös-eitrige Pleuritis.
21.	Abstrich aus Herzblut Todesursache: Lymphangitis der unteren Extremität, ausgehend von Wunde des Hallux, Sepsis.

Streptokokkus pyogenes hämolyticus.

Nummer der Stämme	Herkunft der Stämme
22.	Abstrich aus Lungenabszeß Todesursache: Abszedierende Bronchopneumonie.
23.	Abstrich aus eitrigem Exsudat der Pleurahöhle Todesursache: Bronchopneumonie, Empyem.
24.	Abstrich aus bronchopneumonisch-hämorrhagischen Herden der Lunge Todesursache: Grippepneumonie mit fibrinös-eitriger Pleuritis.
25.	Abstrich aus schleimig - eitrigen Herden der Lunge Todesursache: Bronchopneumonie, Empyem.
26.	Alter Institutsstamm.
27.	Abstrich aus bronchopneumonisch-hepatisierten Herden der Lunge Todesursache: Bronchopneumonie.
28.	Abstrich aus entzündlich-verdichteten Lungenherden Todesursache: Bronchopneumonie.
29.	Abstrich aus Milzpulpa. Todesursache: Genuine interstitielle Pneumonie, Empyem, eitriger Ascites.
30.	Abstrich aus entzündlichen, mit diffusen Bronchiektasien durchsetzten Lungenherden Todesursache: Metritis und Parametritis puerperalis thrombophlebitica, diffuse Bronchiektasien, Bronchopneumonie, Sepsis.
31.	Abstrich aus Herzblut Todesursache: Endometritis septica post Abort, Gesichtserysipel, Sepsis.
32.	Abstrich aus der Milzpulpa Todesursache: Angina, Scharlach, Sepsis.

Streptokokkus intermedius, eine zwischen Streptokokkus pyogenes hämolyticus und Streptokokkus viridans stehende Uebergangsform[1]).

Nummer der Stämme	Herkunft der Stämme
33.	Rachenabstrich
34.	„Aronson." Alter Institutsstamm.
35.	Abstrich aus embolischem Pfropf der Arteria pulmonalis Todesursache: Embolie der Arteria pulmonalis.
36.	Abstrich aus der Milz Todesursache: Metritis thrombophlebitica post Abort, Sepsis.
37.	Nach Kaninchenpassage des Pneumokokkenstammes 76 aus der Leber des Tieres isoliert Todesursache des Kaninchen: Sepsis.
38.	Durch Pferdeblutpassagen umgewandelter Viridansstamm 60
39.	Durch Pferdeblutpassagen umgewandelter Veridansstamm 61

Enterokokkus hämolyticus, eine zwischen Streptokokkus pyogenes hämolyticus und Enterokokkus anhämolyticus stehende Uebergangsform[2]).

40.	Abstrich aus der Milzpulpa Todesursache: Maligne Neutropenie (Agranulozytose).
41.	Umwandlung des anhämolytischen Enterokokkenstammes 70 durch Blutpassagen.

Streptokokkus viridans

(der vergrünende Streptokokkus salivarus ist identisch mit dem Streptokokkus viridans)

Nummer der Stämme	Herkunft der Stämme
42.	Aus der Mundhöhle
43.	Rachenabstrich

---

1) Der Name ist aus Einfachheitsgründen gewählt. Da fließende Uebergänge zwischen den einzelnen Mutationen bestehen, möchte ich den Streptokokkus intermedius nicht als einen besonderen Typus beschreiben.

2) Der Name ist aus Einfachheitsgründen gewählt. Ich möchte den Enterokokkus hämolyticus nicht als einen besonderen Typus beschreiben.

Streptokokkus viridans.

Nummer der Stämme	Herkunft der Stämme
44.	Rachenabstrich
45.	Rachenabstrich
46.	Rachenabstrich (Staphylokokken +, Sarcine +)
47.	Rachenabstrich (Staphylokokken +)
48.	Nasenabstrich
49.	Sputum
50.	Rachenabstrich (Scharlachverdacht) (Streptokokkus pyogenes hämolyticus +)
51.	Rachenabstrich (Scharlachverdacht)
52.	Rachenabstrich (Scharlachverdacht)
53.	Sputum
54.	Sputum
55.	Rachenabstrich
56.	Sputum
57.	Alter Institutsstamm
58.	Rachenabstrich
59.	Sputum (Tbc. +)
60.	Abstrich aus thrombotischen Auflagerungen ulcerierter Mitralklappen Todesursache: Endocariditis lenta nach Puerperalfieber.
61.	Abstrich aus thrombotischen Auflagerungen ulcerierter Mitralklappen Todesursache: Endocarditis lenta.
62.	Abstrich aus nekrotischen Herden der Lunge Todesursache: Bronchogene Lungengangrän, Empyem.
63.	Abstrich aus bronchopneumonisch-hepatisierten Herden der Lunge Todesursache: Bronchopneumonie.
64.	Abstrich aus kruppös-pneumonischen Lungenlappen im Stadium der grauen Hepatisation Todesursache: Genuine Pneumonie.
65.	Retrograde Umwandlung des Pneumokokkenstammes 75 nach Blutagar- und Vollblutpassagen.

Nummer der Stämme	Herkunft der Stämme
66.	Abstrich aus Milzpulpa Todesursache: Endocarditis ulcerosa der Aortenklappen mit organisierten thrombotischen Massen.
67.	Abstrich aus tuberkulösen azinös-käsigen Herden der Lunge Todesursache: Lungentuberkulose.
68.	Abstrich aus kruppös - entzündlichen Lungenlappen im Stadium der grauen Hepatisation. (Ein ähnlicher aus dem Herzblut desselben Falles gezüchteter Viridansstamm war bedeutend labiler) Todesursache: Recidivierende Endocarditis ulcerosa der Mitralklappen mit thrombotischen Auflagerungen, genuine Pneumonie.
69.	Abstrich aus kruppös-entzündlichen Lungenlappen im Stadium der grauen Hepatisation Todesursache: Genuine Pneumonie.

Enterokokkus anhämolyticus.

Nummer der Stämme	Herkunft der Stämme
70.	Abstrich aus Stuhl eines enteritiskranken Kindes.
71.	Abstrich aus Urin eines enteritiskranken Kindes.

Pneumokokken.

Nummer der Stämme	Herkunft der Stämme
72.	Abstrich aus Sputum
73.	Rachenabstrich (Scharlachverdacht)
74.	Abstrich aus eitrigem Exsudat der Pleurahöhle Todesursache: Bronchopneumonie, Empyem.
75.	Abstrich aus bronchopneumonisch-hepatisierten Herden der Lunge Todesursache: Coloncarcinom, Bronchopneumonie.
76	Abstrich aus Hirnabszeß Todesursache: Eitrige Encephalitis, Meningitis.

Wie schon teilweise aus den Tabellen ersichtlich, ist die Herkunft (der Standort) der Streptokokkenkeime von einem Körperbestandteil bzw. Organ zum großen Teil mitbestimmend für die Erscheinungsform.

Anhämolytische Enterokokken kommen in Exkrementen vor, wo sie in Symbiose mit anderen Fäulnisbakterien anspruchslos zu leben gezwungen sind. In nekrotisch-faulendem Gewebe wie Lungengangrän und Gangrän der Zahnpulpa sind enterokokkenähnliche Uebergangsformen zu finden.

Pneumokokken sind vorwiegend auf Atemorgane, Mundhöhle, Atemwege und die mit den Atemwegen in Verbindung stehenden Kanäle beschränkt, wie z. B. Eustachische Röhre — Mittelohr, Tränennasenkanal — Conjunctiva. Nur in den Fällen einer Allgemeininfektion ist der Pneumokokkus auch in anderen Organen anzutreffen. Ausgangspunkt einer Pneumokokkensepsis sind meistens die Lungen.

Blut ist der Standort der hämolytischen Streptokokken. Es ist eine bekannte Tatsache, daß der hämolytische Streptokokkus bei Tonsillitis und Peritonsillitis häufiger in den tiefen Krypten der Tonsille in unmittelbarer Umgebung der hyperämischen Kapillaren anzutreffen ist, während der vergrünende Mundstreptokokkus mehr auf der Oberfläche der Schleimhäute und zwischen den Zähnen wuchert. Der Uterus wird nur dann Ausgangspunkt einer durch virulente hämolytische Streptokokken verursachten Sepsis, wenn eine starke Blutung und Verletzung des Venengeflechtes der Gebärmutter vorausgeht, sei es nach einer Geburt, nach einem Abort, nach Menstruationsblutungen oder bei Gewächsen. Nur unter diesen Bedingungen wird bei widerstandslosen Frauen dem anhämolytischen, saprophytären Streptokokkus vaginalis Gelegenheit gegeben, sich im Blut in einen hämolytischen virulenten Streptokokkus umzuwandeln oder kann ein von der Außenwelt übertragener hämolytischer Streptokokkus sich im Uterus ausbreiten.

Die Heimat des Streptokokkus viridans sind Mundhöhle und obere Atemwege. Mit dem Nahrungsbrei gelangt er auch in den Darm, hat aber das Bestreben, sich im Darminhalt in einen Enterokokkus anhämolyticus umzuwandeln. Das Vorkommen des Streptokokkus viridans auf den Herzklappen, im Blut und im Lungengewebe ist wahrscheinlich auch teilweise durch Umwandlung bedingt. Streptokokkus viridans und Enterokokkus anhämoliticus können auch Degradationsformen sowohl der hämolytischen Streptokokken als auch der Pneumokokken sein.

Morphologie.

Das mikroskopische Bild der Einzelindividuen und Ketten ermöglicht keine Abgrenzung der verschiedenen Streptokokkentypen.

Nach reichlicher Einsaat der Keime in Peptonwasser, bestehend aus Aqua destillata, 4% Wittepepton, 0,2% Traubenzucker, 0,5% Kochsalz, ließ ich die Streptokoken 24—48 Stunden bebrüten und untersuchte die einzelnen Stämme dann mikroskopisch ungefärbt im hängenden Tropfen und gefärbt im Gram-Fuchsinpräparat.

Die Ketten setzen sich aus 2—50 verschieden-gestalteten Kokken zusammen. Die Einzelkokken bilden Kugel-, Ellipsoid- und Kerzenflammenformen, deren längster Durchmeser in der Achse oder quer zur Achse der Kette liegt. Besonders häufig findet man quer angeordnete, eiförmige Kokken, die paarweise zusammenliegen. Betrachtet man im hängenden Tropfen eine Kette längere Zeit, so sieht man, daß diese Doppelformen durch Teilung eines Individuums entstehen. Bei geeigneter Einstellung des Mikroskopes ist ein dunkler Schatten innerhalb der einzelnen Kokken feststellbar.

Oft sind, besonders bei Kulturen des Streptokokkus pyogenes hämolyticus, außerordentlich große Kugeln erkennbar, die wie Knospen seitlich aus der Kette heraussprossen oder auch in der Achse der Kette liegen. Im Gegensatz zu den gramnegativen oder nur schlecht mit Gram färbbaren Degenerationsformen lassen sie sich mit Gram gut färben. In der Mitte dieser großen Kugelkokken beobachtet man im hängenden Tropfen eine grünlich-schillernde, kompakte Masse, im Grampräparat einen tiefer getönten Schatten.

Bevor Schottmüller den Blutagar in die bakteriologische Methodik einführte und die überragende Bedeutung des Blutagars für die Abgrenzung der Streptokokkentypen erkannte, galt die durschschnittliche Zahl der Glieder einer Streptokokkenkette in Nährbrühe als ein wichtiges diagnostisches Hilfsmittel. Die längsten Ketten bis zu 50 und mehr Kokken bildet der Streptokokkus pyogenes hämolyticus longus. Bei dem Streptokokkus intermedius, einer Abart des Streptokokkus longus pyogenes hämolyticus, ist die Zahl der Glieder schon stark vermindert. Selten umfaßt eine Kette mehr als 30 Kokken. Von den anhämolytischen Typen zeigt der Streptokokkus viridans durchschnittlich 2—15 Glieder in einer Kette. Bei Enterokoken und Pnumokokken herrschen Diplokokken vor.

Das makroskopische Bild eines 24 Stunden bebrüteten Peptonwassers gibt schon einen Anhaltspunkt für die Länge der Ketten. Flockiger Bodensatz mit klarer Flüssigkeitssäule ist langen Ketten eigen, während diffuse Trübung der Flüssigkeitssäule auf kurze Ketten schließen läßt. Für die differentialdiagnostische Abgrenzung der Typen ist die Länge der Ketten nicht allein ausschlaggebend. Man darf der Bestimmung der Gliederzahl der Streptokokkenketten nicht die Bedeutung zukommen lassen, die sie in früheren Jahren zur Diagnose der Typen einnahm.

Oft trifft man in einer Kultur neben Ketten normaler Struktur auf Ketten, deren einzelne Kokken bedeutend kleiner sind. Nach 5-tägiger Bebrütung der Streptokokken in Nährbrühe zeigte sich, daß besonders die stark säurebildenden Typen neben Kokken normaler Größe Ketten mit kleinen Individuen aufwiesen und sich schlecht nach Gram färben ließen. Besonders fanden sich diese Degenerationsformen in Kulturen von Streptokokkus viridans und Enterokokkus anhämolyticus, in geringem Maße bei hämolytischen Streptokokken. Zur Differentialdiagnose der Typen lassen sich diese morphologischen Unterschiede nicht verwerten. Neben diesen mit Gram kaum färbbaren Kokken fallen zusammengeklumpte Ketten auf, deren einzelne Glieder ohne scharfe Abgrenzung ineinander übergehen.

In länger bebrüteten Kulturen kommen die normalen Streptokokken an Größe überragende, wabig aufgetriebene und fädige, dem Aussehen eines Hirschgeweihes ähnliche, gramnegative oder mit Gram schwach färbbare Degenerationsformen vor. Fast nur aus gramnegativen Degenerationsformen bestehen Pneumokokken, die man in autoklavierter Nährbrühe gedeihen läßt, falls eine Entwicklung bei reichlich übertragenem Material überhaupt möglich ist.

Auf Blutagar, der einen gewissen Feuchtigkeitsgehalt aufweist, erhalten die Streptokokken ihre Wachstumsfähigkeit bedeutend länger als in Peptonwasser. 34 Stämme der wichtigsten Streptokokkentypen wurden auf Blutagar 48 Stunden bebrütet und dann 5 Wochen einer Temperatur von 5 Grad Celsius ausgesetzt. Obwohl der Blutagar schon stark ausgetrocknet war, fanden sich in Abstrichen mit Gram-Fuchsin gefärbter hämolytischer Streptokokken und anhämolytischer Enterokokken fast nur große grampositive Kokken. Viridanskulturen wiesen neben überwiegend normalen Keimen schon viele Degenerationsformen auf. Pneumokokken waren dege-

neriert und zeigten nur noch vereinzelt grampositive Diplo- und Einzelkokken. Je mehr die Kolonien mit dem Blutagar verwachsen sind, je tiefer sie in den Agar eingebettet liegen, desto mehr gramnegative Degenerationsformen sind im mikroskopischen Präparat nachweisbar, desto entwicklungsunfähiger sind die Keime. Pneumokokkenkolonien lösen sich auf Blutagar selbst auf, sodaß nach längerer Zeit nur noch Stoffwechselprodukte den ursprünglichen Sitz der Kolonien kennzeichnen.

Die Kapselbildung der Pneumokokken, die oft als Beweis für die Artverschiedenheit der Pneumokokken und Streptokokken angeführt wird, beruht, ähnlich wie das Hämolysierungsvermögen der hämolytischen Streptokokken oder die Fähigkeit der Enterokokken Aeskulin zu spalten, auf einer geringfügigen Änderung der Erbfaktoren. Die Schleimhülle der Pneumokokken bildet sich nur im Kampf gegen die bakteriziden Schutzstoffe des Makroorganismus, tritt aber außerhalb des Körpers nicht in Erscheinung. Die Anlage, eine Kapsel im Makroorganismus bilden zu können, vererbt sich selbstverständlich weiter, verliert sich aber, wenn der Pneumokokkus auf eine für ihn ungünstige, bestimmte Umgebung versetzt wird, oder wenn er durch die bakteriziden Schutzstoffe seines Wirtes geschädigt wird. Dann wird er sich der Umwelt anpassen und eine neue Standortsmutation (meistens Streptokokkus viridans) bilden. Auch die Kerzenflammenform der Pneumokokken ist nicht immer vorhanden. Ebenso häufig kommen Ellipsoid- oder Kugelformen oder auch 3—4-gliedrige mit Schleimhülle versehene Pneumokokkenketten vor.

Die einzelnen lebensfähigen, normalen Kokken aller Streptokokken- und Pneumokokkentypen zeigen sowohl in der Größe als auch in der Struktur keine Unterschiede.

Streptokokkus intermedius, eine zwischen Streptokokkus pyogenes hämolyticus und Streptokokkus viridans stehende Erscheinungsform, die die laufenden Übergänge zwischen den bekannten Streptokokkentypen kennzeichnet. Der Name ist aus Einfachheitsgründen gewählt. Es ist nicht meine Absicht, diese Streptokokken-Zwischenform als einen besonderen Typus zu beschreiben.

Aus der Milz einer an Sepsis post Abort verstorbenen Frau züchtete ich einen eigenartigen schwach hämolytischen Streptokokkenstamm. Einen ähnlichen Keim isolierte ich durch fraktionierten Ausstrich aus einem Embolus der Arteria pulmonalis. Durch Pferdeblutpassagen gelang es mir, 2 Viridansstämme, die aus thrombotischen Massen der ulcerierten Mitralklappen

zweier an Endocarditis lenta Verstorbener gezüchtet wurden in schwach hämolytische Streptokokken umzuwandeln. Stärkere Hämolyse zeigten ein aus einem Rachenabstrich bei Scharlachverdacht gewonnener Keim und ein alter Institutsstamm „Streptokokkus Aronsoni". Die beiden zuletzt erwähnten Stämme standen dem Typus Pyogenes Hämolyticus nahe wichen aber in der Kohlehydratvergärung erheblich von diesem Typus ab. Ich möchte daher Stamm 33 und 34 (Streptokokkus Aronsoni) zu der Zwischenform zählen. Aus einem Hirnabzess züchtete ich einen Streptokokkenstamm, der ursprünglich dem intermediären Streptokokkus nahestand, durch viele Blutagarpassagen (20% Pferdeblut) jedoch so beeinflußt wurde, daß er die kulturellen Eigenschaften eines Streptokokkus pyogenes hämolyticus annahm.

Im allgemeinen kann der schwach hämolytische Streptokokkus intermedius ebenso wie die anderen bisher bekannten Streptokokkentypen als eine relativ konstante, an ihren Formen und Eigenschaften mit Zähigkeit festhaltende Mutation betrachtet werden. In seinem kulturellen und biologischen Verhalten ist dieser schwach hämolytische Streptokokkus eine zwischen Streptokokkus viridans bezw. Enterokokkus anhämolyticus und Streptokokkus pyogenes hämolyticus stehende Erscheinungsform. In der Literatur finde ich nur geringe Anhaltspunkte für diesen Zwischentypus. Zur Bezeichnung dieser Uebergangsform wählte ich den Namen „Streptokokkus intermedius", möchte sie aber aus Gründen der Systematik nicht als einen besonderen Typus beschreiben.

Der Streptokokkus intermedius scheint eine Aehnlichkeit mit dem Streptokokkus hämolyticus lentus aufzuweisen. Ich hatte leider nicht die Gelegenheit, einen Streptokokkus hämolyticus lentus zu untersuchen und muß mich daher auf die Literatur beschränken. Hamm beschreibt 1910 das erste Mal Streptokokkenstämme, bei denen der Eintritt der Hämolyse sehr langsam erfolgte. Er wählt wegen dieser Eigenschaften die Bezeichnung Streptokokkus hämolyticus lentus. Andere namhafte Gynäkologen wie Natvig, Koch und Lamers haben ähnliche Streptokokken aus weiblichen Genitalsekreten gezüchtet. Schottmüller und Walter Lehmann beschreiben einige Stämme des Streptokokkus hämolyticus lentus, die aus Urin bei Cystitus, aus dem Rachen, aus kariösen Zähnen und aus Sputum Bronchiektatischer isoliert wurden. Lehmann grenzt den Streptokokkus hämolyticus lentus differentialdiagnostisch von anderen Typen durch sein Verhalten

gegenüber Blut ab und schreibt: „Derartige Stämme sind kulturell auf der Blutplatte und morphologisch im gefärbten Ausstrich dem Streptokokkus pyogenes ähnlich, weichen aber im übrigen in wesentlichen Punkten von ihm ab. Nach 36 bis 48 Stunden wird ein schwach hämolytischer, nicht völlig durchsichtiger mattgelber Hof um die kleine graue Kolonie sichtbar. Am äußeren Rand dieses Hofes findet sich zuweilen eine völlig klare Zone. Der helle Hof ist durch Zersetzung des Blutfarbstoffes und nicht durch eine Auflösung der roten Blutzellen bedingt, wie bei mikroskopischer Betrachtung deutlich zu erkennen ist. - Neben dem langsamen Wachstum und außer der unvollkommenen Hämolyse (auch in Blutbouillon fehlt Hämolyse) besteht ein weiterer Unterschied gegenüber dem Streptokokkus pyogenes hämolyticus in dem Verhalten im Baktericidieversuch; Streptokokkus hämolyticus lentus wird sehr schnell abgetötet."

Auf Grund kultureller und biologischer Unterschiede kann ich mich nicht entschließen, Streptokokkus intermedius und Streptokokkus hämolyticus lentus zu indentifizieren.

Lehmann verwandte als diagnostisches Hilfsmittel Menschenblut, sei es in Form von Blutagar oder Blutbouillon. Obwohl ich zu meinen Untersuchungen nur Pferdeblut benutzte, glaube ich doch, daß Pferdeblut und Menschenblut sich als Kulturmedium ähnlich verhalten, und ein Vergleich des kulturellen Verhaltens zulässig ist. Nach reichlicher Einsaat von Streptokokkus intermedius in defibriniertes Pferdeblut und 24stündiger Bebrütung wird die scharfe Grenze zwischen roten Blutkörperchen und dem darüber stehenden gelben Serum aufgehoben. Hämoglobin tritt durch das Hämolysierungsvermögen des Streptokokkus intermedius aus den roten Blutkörperchen und diffundiert in das Serum. Die Hämolysinbildung des Streptokokkus intermedius ist jedoch geringer als die des Streptokokkus pyogenes hämolyticus.

Um die Zerstörung der Erythrozytenstromata besser beurteilen zu können, schwemmte ich zirka 15% defibriniertes Pferdeblut in physiologischer Kochsalzlösung auf, füllte diese Aufschwemmung steril zu je 10 ccm in Reagenzgläser ab und beimpfte jedes Röhrchen mit 1 ccm einer 24 Stunden bebrüteten Nährbrühe. Außer der reichlichen Einsaat von Streptokokken und der guten Beurteilung des hämolytischen Vermögens hatte diese Methode noch den Vorteil, daß die bakterizide Kraft des Pferdeblutes durch den Zusatz von künstlichem Peptonwasser

vermindert wurde und die Prüfung der gegen Blut empfindlichen Streptokokkentypen ermöglichte.

Von größter Bedeutung für die differentialdiagnostische Abgrenzung der Streptokokkentypen ist der von Schottmüller eingeführte Menschenblutagar. Ich verwandte Pferdeblutagar aus Rinfleischbrühe, 3% Agar, 1% Wittepepton und etwa 15—20% defibriniertem Pferdeblut. Nach 24stündigem Wachstum bei 37 Grad Celsius haben die Kolonien des Streptokokkus intermedius bei mikroskopischer Betrachtung die Form einer Halbkugel, sehen auch oft einem abgestumpten Kegel ähnlich. Die Oberfläche ist glatt, der Rand schwach gezähnelt. Die grauweiße, durchscheinende Kolonie mißt, falls sie isoliert steht, nach 24-stündiger Bebrütung 0,1—0,6 mm im Durchmesser. Die roten Blutkörperchen sind konzentrisch um die Kolonie in etwa 0,1 mm Breite aufgelöst und verdaut. (Die Größe der Kolonie und des Hofes sind abhängig von der Schichtdicke des Blutagars, dem Hämolysierungsvermögen und der Wachstumsfähigkeit des Stammes.) Dünn ausgegossener Blutagar zeigt bei mikroskopischer Betrachtung vollständige Aufhellung im Bereich des Hofes. Niemals fand ich schmutziggrüne Verfügung des Blutfarbstoffes. Die hämolysinbildende Fähigkeit des Streptokokkus intermedius ist jedoch geringer als die des Streptokokkus pyogenes hämoyticus.

Weiterhin ähnelt die hohe Tiervirulenz des Streptokokkus intermedius dem Streptokokkus pyogenes hämolyticus. Vier Intermediusstämme, die intraperitonaeal zu 0,25 ccm Kulturflüssigkeit weißen Mäusen injiziert wurden, führten in drei Fällen zur Allgemeininfektion und zum Exitus der Mäuse. In Herz, Milz und Leber der 3 Mäuse fanden sich massenhaft Streptokokken. Zwei Stämme des Streptokokkus intermedius wurden auf Kaninchenvirulenz geprüft. Eine Stelle der Nates wurde rasiert und 0,2 ccm einer 24—48-stündig bebrüteten Kultur intracutan eingespritzt. Etwa 48 Stunden nach der Applikation rötete sich die Injektionsstelle in 3-markstückgroßer Ausdehnung und schwoll stark an. In dem einen Fall ließ sich schon nach 48 Stunden Fluktuation nachweisen, die entzündete Stelle brach nach 72 Stunden auf, und es entleerte sich dickflüssiger Eiter. Nach ungefähr drei Wochen heilten die Hautreaktionen der beiden infizierten Kaninchen ab. Beide Intermediusstämme verhielten sich ebenso virulent für Kaninchen wie Streptokokkus pyogenes hämolyticus.

In dem Verhalten gegenüber Kohlehydraten und Milch und in der Widerstandsfähigkeit gegenüber Säuren zeigte der

Streptokokkus intermedius sich jedoch dem Streptokokkus viridans ähnlich. Von den Monosacchariden wurden Dextrose, Lävulose und Galaktose, von den Disacchariden Maltose, Saccharose und Laktose (Laktose mit Ausnahme eines Stammes) so stark vergoren, daß die Lackmustinktur intensiv gerötet und das Caseinnatrium der Barsiekowlösung ausgeflockt wurde. Im Gegensatz zum Streptokokkus viridans wird Raffinose nicht vergoren, Salicin bis zu starker Rötung und Caseinausflockung gespalten.

Schon früh erkannten die Bakteriologen, daß sich zur Erhaltung der Bakterien vor allen Dingen hochmolekulare Eiweißverbindungen mit keinem oder nur sehr geringem Zusatz gut vergärbarer Kohlehydrate eignen, während ein kohlehydratreiches Nährmedium ein üppigeres Wachstum bedingt, aber zur Erhaltung der Lebensfähigkeit und Virulenz der Keime unzweckmäßig ist. Die wachstumshemmenden Einflüsse der Streptokokkenstoffwechselprodukte in optimalen Nährböden sind vor allem Dingen auf die Entstehung von Säuren zurückzuführen. Der Säuregrad, der die Keime nicht direkt abtötet, wohl aber die Vermehrung und den Stoffwechselaustausch der Streptokokken hindert, gibt wertvolle Aufschlüsse über die Typenzugehörigkeit der Stämme. Der Säuregrad ist direkt proportional der Wasserstoffionenzahl. Die mit der Indikatordauerreihe nach Michaelis geprüfte Endwasserstoffionenkonzentration einer 8-tägig bebrüteten, 6-prozentigen Traubenzuckernährlösung betrug für drei Intermediusstämme p^H = 4,8. Streptokokkus viridans wies ein p^H von 4,7 auf, während der Streptokokkus pyogenes hämolyticus schon durch eine Wasserstoffionenkonzentration von pH = 5,8—6,2 so geschädigt wurde, daß er weiteren Traubenzucker nicht mehr aufzuspalten vermochte.

Die Reduktionszeiten des Streptokokkus intermedius unter Zuhilfenahme der Farbstoffindikatoren Methylenblau, Thionin, Toluidinblau und Janusgrün, die nach der Thunbergmethodik in eiweißhaltigen Kohlehydratnährmedien (Traubenzucker, Laktose, Stärke) geprüft wurden, lassen keine für Streptokokkus intermedius wesentlichen Eigenschaften erkennen.

Lackmusmilch nach Heim (Vollmilch und 7% Lackmustinktur auf den Lackmusneutralpunkt eingestellt) und Methylenblaumilch nach Sherman und Albus (Vollmilch mit 0,005% Methylenblau) sind differentialdiagnostisch zur Abtrennung des Streptokokkus intermedius vom Streptokokus pyogenes hämo-

lyticus von Bedeutung. Nach reichlich übergeimpftem Material koaguliert der Streptokokkus intermedius Vollmilch innerhalb 24-stündiger Bebrütungszeit, Lackmus- und Methylenblaumilch nach etwa 48 Stunden yoghurtähnlich ohne starke Molkenabscheidung (mit Ausnahme eines Stammes, der Laktose schlecht vergor). Der beigemischte Farbstoff wurde entfärbt bis auf eine violette, bzw. blaue Oberfläche innerhalb 48-stündigen Wachstums bei 37 Grad Celsius. Der Gelzustand der geronnenen Milch verhindert eine weitgehend. Diffusion des Luftsauerstoffes während der Reduktion der Farbstoffe. Erst nach der Vergärung (Dehydrierung ist ein Teilprozeß der Vergärung), wenn kein aktivierter Wasserstoff mehr gebildet wird, kann der langsam diffundierende Luftsauerstoff Leukomethylenblau, bzw Leukolackmus zu Methylenblau und Lackmus reoxydieren. Nach mehrtägiger Bebrütung tritt ein Farbumschlag der yoghurtähnlich geronnenen, reduzierten Leukolackmus- und Leukomethylenblaumilch, von oben nach unten fortschreitend, in die Ausgangsfarben ein. Aehnlich verhält sich der Streptokokkus viridans, während der Streptokokkus pyogenes hämolyticus Vollmilch, Lackmusmilch und Methylenblaumilch langsamer und mit Molkenabscheidung vergärt. Luftsauerstoff diffundiert durch Molke (flüssiger Aggregatzustand) besser als durch die gleichmäßig koagulierte Milch (Gelzustand). Der Streptokokkus pyogenes hämolyticus dehydriert meistens den Lackmus- und Methylenfarbstoff, der Vollmilch beigemischt wird, nur in der Kuppe des Röhrchens. Uebergangsformen zwischen Streptokokkus intermedius und Streptokokkus pyogene hämolyticus in der Beeinflussung der Voll-, Methylenblau- und Lackmusmilch beweisen den gemeinsamen Stammbaum. Von vier Intermediusstämmen zeigten 3 Stämme dasselbe kulturelle Verhalten gegenüber Voll-, Lackmus- und Methylenblaumilch wie Streptokokkus viridans. Ein Stamm, der sich gegenüber den anderen geprüften Kohlehydraten verhielt wie die übrigen Intermediusstämme, zeigte eine merkwürdige Indifferenz gegenüber Laktose und Milch. Der Keim wurde aus der Milz einer an Sepsis post Abort verstorbenen Frau gezüchtet.

Ein charakteristisches Wachstum läßt der Streptokokkus intermedius auf Stärkeblutagar erkennen. Zu dem üblichen Agarnährmedium aus Rindfleischbrühe 1% Pepton, 0.5% Kochsalz und 3% Agar wurde 1% lösliche Stärke gemischt, auf 45 Grad Celsius abgekühlt und 15—20% steriles Pferdeblut zugesetzt. Wird ein Intermedisstamm reichlich auf Stärkeblutagar übertragen, so zeigt der Stärkeblutagar schon innerhalb

24-stündiger Bebrütung milchkaffeefarbenen Umschlag und wird für Licht undurchlässig. Alle anderen Streptokokkentypen lassen einen mehr oder weniger grünlich-transparenten Farbumschlag des hellrot deckfarbenen Stärkeblutagars innerhalb 24-stündiger Entwicklung erkennen. Die Milchkaffeeverfärbung des Hämoglobins beruht auf Hämatinbildung. Milchsäure, Essigsäure und Salzsäure verfärbt Pferdeblut in gleicher Weise.

Kulturelles Verhalten der wichtigen Streptokokkentypen.

Das Verhalten gegenüber Peptonbouillon.

Ueber die Typenzugehörigkeit von Streptokokkenstämmen kann schon die Peptonbouillonkultur wichtige Aufschlüsse geben. Ich verwandte eine Nährbrühe aus Aqua destillata, 4% Wittepepton, 0,5% Kochsalz und 0,2% Traubenzucker mit einer Wasserstoffionenkonzentration $p^H = 7{,}4$. Die Bouillon wurde im Autoklaven bei 110 Grad sterilisiert. Streptokokkus pyogenes hämolyticus bildet nach 24-stündiger Bebrütung flockige Konglomerate auf dem Boden des Röhrchens. Die Flüssigkeitssäule ist klar, jedoch läßt schon 48—72-stündiges Wachstum eine diffus getrübte Flüssigkeitssäule mit dickflockigem Bodensatz erkennen. Aehnlich verhält sich der Enterokokkus hämolyticus. Die intermediären Streptokokken bilden weiße, flockige, zusammengeballte Kokkenketten in der Kuppe des Röhrchens mit mehr oder weniger getrübter Flüssigkeitssäule. Der Streptokokkus viridans trübt die Nährbrühe gleichmäßig, klumpt sich aber auch oft später auf dem Boden des Reagenzglases zusammen. Ein üppiges Wachstum mit intensiver diffuser Trübung der Nährbrühe zeigt der anhämolytische Enterokokkus. Die kulturellen Unterschiede verwaschen sich jedoch nach mehrtägiger Bebrütung. Pneumokokken gedeihen in autoklavierter Peptonbouillon nicht oder nur in geringem Maße. Nach 72-stündiger Bebrütung ist ihre Entwicklungsfähigkeit aufgehoben. Die Pneumokokken lassen die Flüssigkeitssäule in autoklavierter Nährbrühe klar, bilden jedoch oft einen bröckeligen Bodensatz, der mikroskopisch aus gramnegativen Degenerationsformen besteht. In geeigneter, nicht über 100 Grad erhitzter Nährbrühe aus Rindfleischbrühe, Wittepepton und Traubenzucker vermehrt sich der Pneumokokkus innerhalb 24 Stunden unter diffuser Trübung der Flüssigkeitssäule. Diese kulturellen Eigentümlichkeiten der Strepto-

kokkentypen gegenüber Peptonbouillon sind auf das verschiedene Sedimentierungsvermögen zurückzuführen. Lange Streptokokkenketten klumpen sich zusammen und senken sich zu Boden. Kurze Ketten und Diplokokken schweben in der Flüssigkeit und bewirken eine gleichmäßige Trübung der Nährbrühe.

Das Verhalten gegenüber Pferdeblut.

Weit wichtiger als Peptonbouillon zur Abtrennung der verschiedenen Phänotypen ist Blut, sei es in Form des defibrinierten Vollblutes, der Blutaufschwemmung, des Blutagars oder des Stärkeblutagars. Zur Beurteilung der hämolysinbildenden Fähigkeit eignet sich besonders Vollblut und Blutaufschwemmung. Als Vollblut verwandte ich steriles defibriniertes Pferdeblut, als Blutaufschwemmung eine physiologische Kochsalzlösung, der etwa 15—20% defibriniertes Pferdeblut beigemischt wurde und die zu etwa 10 ccm in Röhrchen abgefüllt, mit 1 ccm einer 24 Stunden bebrüteten Peptonwasserkultur beimpft wurde. Das differente Verhalten in Pferdeblut und Pferdeblutaufschwemmung ermöglicht die Einteilung der Streptokokken in drei Untergruppen:

1. Hämolytische Streptokokken
2. Intermediäre Streptokokken
3. Anhämolytische Streptokokken.

In frischem Pferdeblut zeigten die hämolytischen Streptokokken nach 24-stündigem Wachstum bei 37 Grad Celsius Braunrotfärbung des hellrot-deckfarbenen Blutes und Diffusion des roten Blutfarbstoffes in das gelbe Blutserum, so daß die scharfe Grenze zwischen roten Blutkörperchen und dem darüberstehenden Serum aufgehoben wurde. Vollblut, in physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt, wurde innerhalb 24-stündiger Bebrütungszeit lackfarben gerötet bis etw zu $^3/_4$ der Höhe der Flüssigkeitssäule. Die in der Kuppe des Röhrchens liegenden intakten roten Blutkörperchen und die Stromata der aufgelösten hatten einen braunroten Farbton angenommen. Den hämolytischen Streptokokken gehören der Streptokokkus pyogenes hämolyticus und der zwischen Streptokokkus pyogenes und Enterokokkus anhämolyticus stehende Enterokokkus hämolyticus an.

Weniger intensiv, aber doch deutlich erkennbar nach 24-stündiger Bebrütung, ist die hämolytische Eigenschaft der

intermediären Streptokokken. In Vollblutkulturen diffundiert nur ein geringer Anteil des Hämoglobins aus den Stromata der roten Blutkörperchen in das Serum. Der größte Teil des Serums bleibt nach 24-stündiger Bebrütung klar. In Blutaufschwemmungen ist das untere Drittel der Flüssigkeitssäule lackfarben. Auch der Farbumschlag des hellroten Hämoglobins in braunrotes Methämoglobin durch die Einwirkung der intermediären Streptokokken ist verzögert. Nach mehrtägiger Bebrütung sind jedoch die Unterschiede zwischen intermediären und hämolytischen Streptokokken verwaschen.

Anhämolytische Streptokokken bilden innerhalb 24-stündigen Wachstums so wenig Hämolysine, daß makroskopisch nur eine Braunfärbung der anfangs hellroten Blutkörperchen stattfindet. Man findet die Kuppe des Röhrchen bedeckt mit roten Blutkörperchen. Die darüber stehende Flüssigkeitssäule bleibt klar. Nur nach 3-tägiger und längerer Bebrütung hämolysieren viele anhämolytischen Stämme in geringem Maße, besonders solche Keime, die mehrere Mal Pferdeblut passierten. Dieses Verhalten ist auf die Anpassung an das Pferdeblut zurückzuführen.

Jedoch eignet sich das Pferdevollblut und die Aufschwemmung von Pferdeblut in physiologischer Kochsalzlösung nicht, um alle Streptokokken voneinander abzugrenzen. Hier erweist sich der Schottmüllersche Blutagar von größter Bedeutung. Zur Typendifferenzierung verwandte ich einen Blutagar aus 15—20% Pferdeblut, 3% Agar, 1% Pepton, 0,5% Kochsalz und Rindfleischbrühe. Die Streptokokkenstämme ließen sich auf Blutagar in folgende charakteristische Typen und Zwischentypen einteilen:

1. Streptokokkus pyogenes hämolyticus
2. Enterokokkus hämolyticus, eine zwischen Streptokokkus pyogenes und Enterokokkus anhämolyticus stehende Mutation
3. Streptokokkus intermedius, eine zwischen Streptokokkus pyogenes und Streptokokkus viridans stehende Mutation
4. Streptokokkus viridans
5. Pneumokokkus
6. Enterokokkus anhämolyticus.

Nach 24-stündigem Wachstum bei 37 Grad Celsius zeigt der Streptokokkus pyogenes hämolyticus kleine weiße Ko-

lonien, die halbkugelig oder kegelförmig die Oberfläche des Blutagars überragen. Rand und Oberfläche der Ansiedlung sind glatt. Der Durchmesser der Kolonie beträgt durchschnittlich 0,1—0,6 mm und ist abhängig von der Wachtumsintensität der Keime. Um die Ansiedlung entsteht eine glashelle durchsichtige Zone, die je nach dem Hämolysierungsvermögen, der Entwicklungsfähigkeit der Stämme, der Schichtdicke des Blutagars und der Konzentration des Pferdeblutes wechselt. Als Durchschnitt ermittelte ich einen Diameter des hämolytischen Hofes von 0,1—1,5 mm. Die Breite des Hofes beträgt also 0,15—0,6 mm nach 24stündiger Bebrütungszeit. Die maximalen Durchmesser nach mehrtägigem Wachstum liegen für die einzelstehende Kolonie zwischen 0,3—0,8 mm, für den Hof zwischen 1 und 5 mm. Läßt man stark beimpfte Blutagarkulturen des Streptokokkus pyogenes hämolyticus 3 Wochen im Eisschrank stehen, so diffundiert der ganze Blutfarbstoff in die Kolonien und wird hier verdaut. Der rot-deckfarbene Blutagar wird vollständig entfärbt. Die Maße geben einen Durchschnittswert an und beziehen sich nur auf Einzelkolonien, nicht auf Ansiedlungen, die dicht zusammenstehen und infolge mangelnder Nahrung um ein Vielfaches kleiner sind.

Aus der Milz eines an Agranulozytose Verstorbenen züchtete ich einen hämolytischen Enterokokkus, eine Abart des Streptokokkus pyogenes hämolyticus. Der Keim zeichnete sich durch einen unangenehmen, gekochtem Knochenleim ähnlichen Geruch aus. Auf Blutagar bildet der Enterokokkus hämolyticus üppig-wachsende, durchsichtige, feucht-schleimige Kolonien, die nach reichlicher Uebertragung zusammenfließen. Der Durchmesser einer Ansiedlung nach 24stündiger Bebrütung beträgt 0,1—0,5 mm, die Breite des Hofes 0,1—0,2 mm. Abgesehen von den kürzeren Ketten in Nährbrühe und der geringeren hämolytischen Fähigkeit methämoglobinisiert der Enterokokkus hämolyticus Blut nicht so intensiv wie der Streptokokkus pyogenes hämolyticus, steht aber in dem Kohlehydratspaltungsvermögen in dem End-p^H einer 8tägig bebrüteten Traubenzuckerbouillon, in der Reduktion von Farbstoffen und in der Virulenz für Mäuse und Kaninchen dem Streptokokkus pyogenes hämolyticus nahe.

Noch mehr zu den anhämolytischen Streptokokken hin steht der Streptokokkus intermedius, sowohl in der hämolysinbildenden Eigenschaft als auch in dem gesteigerten Kohlehydratspaltungsvermögen und der Säureunempfindlichkeit.

Kolonien der hämolytischen Streptokokken sind im Gegensatz zu solchen des Streptokokkus viridans weiß bis hellgrau

und sind vom Blutagar mit der Oese leicht abzustreifen. Hämolytische Streptokokken sind auf Blutagar resistenter gegen Austrocknung als die Ansiedlungen der Viridanstreptokokken. Nach 20-tägiger Bebrütung mit fast vollkommener Austrocknung des Blutagars wurden 20 Viridansstreptokokken abgetötet, während von 16 hämolytischen Streptokokken 4 Stämme entwicklungsfähig blieben.

Im mikroskopischen Bild läßt weder der durchsichtige Hof des Streptokokkus pyogenes hämolyticus, noch der des Enterokokkus hämolyticus oder des Streptokokkus intermedius Schatten von roten Blutkörperchen oder Blutfarbstoff erkennen. Die hämolytischen Streptokokken scheinen die Fähigkeit zu besitzen, Blutfarbstoff und Stromata der roten Blutkörperchen vollständig zu verdauen. Zeigt ein Streptokokkenstamm auf Blutagar einen deutlichen hämolytischen Hof, so findet man, falls derselbe Stamm auf Vollblut oder auf mit physiologischer Kochsalzlösung verdünntes Blut übergeimpft wird, Diffusion des Hämoglobins in die über den roten Blutkörperchen stehende Flüssigkeit. Der Grad der Hämolyse auf Blutagar ist proportional der Menge des diffundierten roten Blutfarbstoffes in die Flüssigkeit. Der Verdauung der roten Blutkörperchen geht eine Auflösung der Erythrozytenstromata voraus.

Als eines der sichersten Unterscheidungsmerkmale des Streptokokkus pyogenes hämolyticus von dem Streptokokus viridans (und anderen anhämolytischen Streptokokken) wird in den Angaben der Literatur die vollkommene Auflösung und Verdauung der roten Blutkörperchen angegeben, während dem Streptokokkus viridans diese hämopeptische Fähigkeit abgesprochen wird. Nicht die Fähigkeit an sich, sondern die Intensität des Blutabbaues bedingen die verschiedenen Erscheinungsbilder der Kolonien auf Blutagar. 7 Viridans-, 3 Pneumokokken- und 2 Enterokokkenstämme züchtete ich 5 Monate auf Blutagar fort und erhielt die Stämme lebensfähig. Die letzte Generation impfte ich auf Blutagar über und setzte sie 21 Tage einer Temperatur von 5 Grad Celsius (im Eisschrank) aus. Alle zwölf Stämme, die ihre Merkmale auf Blutagar beibehielten, zeigten einen breiten glashell durchsichtigen Hof, der keine Unterschiede gegenüber der hämolytischen Zone des Streptokokkus pyogenes hämolyticus aufwies. Nur mikroskopisch sieht man in unmittelbarer Umgebung der Kolonien dunkle Schollen (die äußeren Zonen des Hofes sind nicht betroffen). Die Anlage, Blut zu verdauen, ist auch bei dem Streptokokkus viridans vorhanden, jedoch braucht er eine längere Zeitspanne als der

Streptokokkus pyogenes hämolyticus, um sich dem Blut anzupassen und seine Fähigkeit auszubauen.

Ich führe die differenten Erscheinungsbilder der Kolonien des Streptokokkus viridans gegenüber solchen des Streptokokkus pygones hämolyticus auf Blutagar nur auf die Form der Hämodigestion zurück. Der Streptokokkus viridans verhält sich aktiver gegenüber den Kohlehydraten des Blutes als der Streptokokkus pyogenes hämolyticus, während der Streptokokkus pyogenes hämolyticus die hochmolekularen Eiweißverbindungen des Blutes besser abzubauen vermag. Durch die stürmische Vergärung der Kohlehydrate, des Blutes und kohlehydratähnlicher Bestandteile entstehen als Endprodukte organische Säuren, die aus Hämoglobin Hämatin abspalten. Hämatin ist jedoch für alle Streptokokken schlecht angreifbar. Der Streptokokkus viridans speichert das bei der Hämodigestion zurückbleibende Hämatin innerhalb und in unmittelbarer Umgebung der Kolonien auf. Da die Diffusion des benachbarten Blutes durch den mangelnden Abbau des Hämatins gestört ist, die Viridanskolonie aber zur Erhaltung und Weiterentwicklung Nährstoffe braucht, suchen die Viridanskeime aktiv in den Blutagar einzudringen. Es resultiert die tief in den Blutagar eingebettete Viridanskolonie, die mit der Oese schwer abzustreifen ist (bei älteren Kolonien nur unter Mitnahme des benachbarten Nährmediums). Betupft man Blutagar mit verdünnter Milchsäure oder Essigsäure, so bekommt man dieselbe schmutziggrüne Verfärbung des hellrot deckfarbenen Blutagars, die die Viridanskolonien und den benachbarten Blutagar auszeichnen. Nicht allein der Streptokokus und Pneumokokkus, sondern auch andere Streptokokken sind fähig, aus Hämoglobin einen grünlichen Farbstoff zu bilden. Setzt man zu Blutagar 1% lösliche Stärke oder andere vergärbare Kohlehydrate, so vermögen Streptokokkus pyogenes hämolyticus, Enterokokkus hämolyticus und Enterokokkus anhämolyticus auch eine grüne Verfärbung des Kohlehydratblutagars hervorzurufen, allerdings auf Kosten der Hämolyse.

Die Kolonie des Streptokokkus viridans auf Blutagar ist in jungen Entwicklungsstadien weißlich grau. Nach 48-stündiger Bebrütung erscheint die Ansiedlung bei auffallendem Licht silbergrau, glänzend mit einem dunklen Hof, bei durchfallendem Licht dunkel schmutzig-braun. Sie ist umgeben von einer hellgrünen Zone, die zur Peripherie hin einen bräunlich-grünen Farbton annimmt. Nach 24-stündigem Wachstum beträgt der Durchmesser der Ansiedlung durchschnittlich 0,1—0,4 mm, die

Breite des Hofes 0,1—0,2 mm. Das Erscheinungsbild der Viridanskolonie auf der Blutagarplatte ist abhängig von der Aktivität der Keime gegenüber dem Blut, von der Vermehrungsfähigkeit der Keime und von der Konzentration des Blutes. Ein geringer Gehalt an Blut und dünn ausgegossener Blutagar ergibt einen breiten hellgrünen Hof, der bei flüchtiger Betrachtung zur Verwechslung mit dem glashell durchsichtigen Hof des Streptokokkus pyogenes hämolyticus führen kann. Außerordentlich große entwicklungsfähige Kolonien sah ich nach Pferdeblutpassagen, wenn sich der Streptokokkus viridans an die bakteriziden Kräfte des Blutes und an den Abbau des Bluteiweißes gewöhnte. Oft wurden aber auch diese stabilen Stämme von einem konstitutionell besonderen Blut, das reich an Gegenkräften war, in ihrem Wachstum gehemmt. Nach mehrtägiger Bebrütung erreicht die Viridansansiedlung einen Durchmesser von 0,1—0,8 mm, der Hof eine Breite von 0,1—0,25 mm und mehr. Ich habe Viridansstämme gesehen, wo nach reichlicher Uebertragung auf die Blutagarplatte und 21-tägigem Verweilen im Eischrank das Nährmedium glashell durchsichtig erschien, mit Ausnahme der dunklen Kolonien, die dem Blutagar anhafteten.

Die Ansiedlungen zeigen meistens eine rauhe, wenig erhabene Oberfläche mit gezähntem Rand. Es finden sich jedoch auch Uebergangsformen zu den hämolytischen Streptokokken von hellgrauer Farbe, glatter Oberfläche und nicht oder nur schwach gezähntem Rand. Nur die grüne Verfärbung des Blutfarbstoffes kennzeichnet sie als Viridanstämme. Die Viridanskolonien sind niedriger als die des Streptokokkus pyogenes hämolyticus und besitzen die Struktur eines flachen Kegels. Labile Stämme zeichnen sich durch auffallend kleine Ansiedlungen aus. Ist der Blutfarbstoff in älteren Blutagarkulturen von den Streptokokken aufgespalten, die Blutagarplatte glashell und durchsichtig, so heben sich die glashellen Kolonien des Streptokokkus pyogenes kaum, die bräunlich schmutzig-grün gefärbte Viridanskolonie dagegen sehr deutlich ab. Während die Höfe älterer hämolytischer Streptokokken keine besonderen Merkmale aufweisen, erkennt man in der Umgebung der Viridanskolonien makroskopisch milchglasähnliche Trübung. Mikroskopische Betrachtung läßt in dieser Zone bräunliche Schollen erkennen, wahrscheinlich Stoffwechselprodukte der Viridansstreptokokken. Auch ist in älteren Blutagarkulturen die ursprüngliche Größe der Viridansansiedlungen oft zurückgegangen. Besonders deutlich zeigten dieses Verhalten zwei Pnumokokken-

stämme und ein Viridansstamm, der durch dauernde Pferdeblutpassagen seinen ursprünglichen Charakter einbüßte. Die beiden Pneumokokkenstämme lösten sich auf Blutagar in späteren Stadien selbst auf, so daß nur noch die Trübungen des Agars die ursprünglichen Standorte der Kolonien angaben.

Unter der Einwirkung von Streptokokkus pyogenes hämolyticus und Streptokokkus viridans wird der deckfarbene rote Stärkeblutagar (Blutagar 1% lösliche Stärke) transparent grün bis grünlich rotbraun gefärbt. Alle Viridanskolonien sind durch Aufspeicherung von Blutfarbstoffen schmutzig-braun gefärbt und heben sich von dem grünen durchscheinenden Stärkeblutgagar deutlich ab. Im Gegensatz zu dem Verhalten auf reinem Blutagar, wo der Streptokokkus pyogenes hämolyticus weißliche Kolonien bildet, verlieren auf Stärkeblutagar viele Stämme des Streptokokkus pyogenes hämolyticus die Fähigkeit, Blutfarbstoff vollständig abzubauen und müssen einen großen Teil des diffundierten Blutfarbstoffes innerhalb der Kolonien unverdaut liegen lassen. Stärke wird auch von Streptokokkus pyogenes hämolyticus vergoren zu Milchsäure, Essigsäure und anderen Stoffwechselprodukten. Die organischen Säuren spalten Hämoglobin in Hämatin und Globin. Hämatin ist auch für den Streptokokkus pyogenes hämolyticus sehr schwer abzubauen.

Für die differentialdiagnostische Abtrennung der Pneumokokken von dem Streptokokkus viridans ist die Stärkeblutagarplatte von geringer Bedeutung. Die Pneumokokken bilden nach 24-stündiger Bebrütung größere Einzelkolonien und zeichnen sich durch einen größeren Feuchtigkeitsgehalt aus. Bei auffallendem Licht sind die Pnemokokkenansiedlungen grau glänzend, bei durchfallendem Licht schmutzig-braun gefärbt, unterscheiden sich also in der Farbabstufung nicht von den Viridansstreptokokken. Noch mehr gleichen die Kolonien der Pneumokokken denen der Viridanstreptokokken auf reinem Blutagar. Ein wertvolles Unterscheidungsmerkmal ist das außerordentlich labile Verhalten des Pneumokokkus auf Blutagar, das jedoch stets eine längere Beobachtungszeit erfordert. Meist lösen sich die Pneumokokken auf Blutagar nach einiger Zeit auf, so daß nur noch Stoffwechselprodukte den ursprünglichen Standort der Ansiedlungen anzeigen. Junge Pneumokokkenkolonien ragen in Form eines flachen Kegels über den Blutagar und besitzen eine mehr glatte Oberfläche, während ältere Kolonien eine matte, rauhe Oberfläche mit aufgeworfenem, gezähnten Rand haben und oft wie ein Teller tief in den

Blutagar eingebettet liegen. Der Durchmesser einer 24-stündig bebrüteten einzelstehenden Kolonie beträgt 0,1—0,5 mm, die Breite des Hofes durchschnittlich 0,1 mm. In der Farbe der Kolonien und ihrer Höfe auf Blutagar gleichen die Pneumokokken Streptokokkus viridans. Die Struktur zeigt auch große Aehnlichkeit mit den Viridansansiedlungen, oft jedoch sind die Pneumokokkensiedlungen flacher, mehr in den Blutagar eingesenkt und größer im Durchmesser. In frischem Pferdeblut zeigt der Pneumokokkus ein ideales Wachstum im Gegensatz zu Streptokokkus viridans, wo viele Stämme durch Pferdeblut, das am Tage der Blutentnahme je nach der Konstitution des Pferdes besonders reich an speziell-bakteriziden Kräften ist, in ihrer Entwicklung gehemmt oder sogar abgetötet werden. In einer 10—20-prozentigen Aufschwemmung von Pferdeblut in physiologischer Kochsalzlösung zeigt der Pneumokokkus oft nach mehreren vorhergehenden Blutpassagen geringe Hämolyse, ebenso wie der Streptokokkus viridans. Eine differentialdiagnostische Abgrenzung des Pneumokokkus von dem Streptokokkus viridans allein aus dem Verhalten gegenüber Pferdeblutnährmedien würde jedoch unzweckmäßig und zweifelhaft sein. Nur die Virulenz gegenüber Tieren, die Kapselbildung im Versuchstier, die Entwicklungshemmung in Optochin und Rindergalle und die Indifferenz gegenüber autoklavierten Nährmedien können die Diagnose sichern.

Zwei aus Urin und Fäces gezüchtete Stämme Nr. 70 und 71 wurden mir freundlicherweise von Herrn Johannes Seefried überlassen. Nach Herkunft, dem Erscheinungsbild der Kolonien auf Blutagar und dem Vermögen, bestimmte Kohlehydrate zu vergären, weichen diese beiden anhämolytischen Enterokokken von den anderen Streptokokkentypen ab. Infolge des charakteristischen kulturellen Verhaltens erfordern diese beiden Stämme eine besondere Beschreibung und müssen ebenso wie der Streptokokkus pyogenes hämolyticus oder der Streptokokkus viridans als Erscheinungstypen gewertet werden. Die Abgrenzung der Enterokokken ist durch die zahlreichen Uebergänge — „Zwischentypen" — zu dem Streptokokkus viridans und zu dem Streptokokkus pyogenes hämolyticus erschwert. Der Enterokokkus ist eine Standortsmodifikation und läßt sich unter bestimmten Umweltsbedingungen in einen anderen Erscheinungstypus umwandeln. Ich halte die Abgrenzung der Enterokokken für zweckmäßig, da der Enterokokkus besondere, von anderen Streptokokkentypen stark verschiedene Merkmale aufweist und Enterokokken nicht nur harm-

lose Saprophyten sind, sondern auch von pathogenetischer Bedeutung sein können.

Von den deutschen Forschern hat im Jahre 1913 H. Schmitz zuerst die Aufmerksamkeit auf die anhämolytischen Enterokokken gelenkt[3]). Ich möchte auf die zahlreichen Uebergangsformen zu dem Streptokokkus viridans und zu den hämolytischen Streptokokken später zurückkommen und hier nur auf die Merkmale der typischen anhämolytischen Enterokokken gegenüber Blutnährmedien eingehen. Junge anhämolytische Enterokokkenkolonien bilden im Gegensatz zu den anderen Streptokokkentypen auf Blutagar keine Höfe. Die Ansiedlungen der anhämolytischen Enterokokken gleichen denen des Staphylokokkus albus, sind jedoch bedeutend kleiner. Nach 24-stündiger Bebrütung zeigen die einzelstehenden Kolonien einen Durchmesser von 0,1—0,4 mm und heben sich, kegelförmig oder halbkugelig den Blutagar überragend, mit glatter glänzender Oberfläche und scharfem ungezacktem Rand von dem hellrot deckfarbenen Nährmedium ab. Bei hohem Feuchtigkeitsgehalt der Blutagarplatte entwickeln sie schleimige, fadenziehende, ineinanderüberlaufende, weißliche Kolonien. Die anhämolytischn Enterokokken passen sich jedoch ganz den Umweltsbedingungen an und können auf trockenem Blutagar Kolonien von sehr geringem Feuchtigkeitsgehalt bilden. Sie gedeihen üppig und sind sehr anspruchslos. Im Gegensatz zu Streptokokkus viridans wurden die beiden Enterokokkenkeime in Pferdeblut nie in ihrer Entwicklung gehemmt oder abgetötet. Nach zahlreichen Vollblutpassagen wandelte sich ein anhämolytischer Enterokokkus in einem am Tage der Blutentnahme besonders geeigneten Pferdeblut in einen hämolytischen Enterokokkus um. In Vollblut und mit physiologischr Kochsalzlösung verdünntem Pferdeblut lassen die anhämolytischen Enterokokken keine Hämolyse erkennen, entbehren aber ebenso wie der Streptokokkus viridams nicht jeder hämolytischen Fähigkeit. Läßt man eine beimpfte Blutagarplatte mit genügendem Feuchtigkeitsgehalt drei Wochen im Eisschrank stehen (5 Grad Celsius) oder setzt man Vollblutkulturen mehrere Tage einer Temperatur von 37 Grad Celsius aus, so entfaltet der anhämolytische Enterokokkus dieselben hämopeptischen Eigenschaften wie der Streptokokkus pyogenes hämolyticus, braucht aber eine längere Zeitspanne dazu. Blutfarbstoff wird unter der Einwirkung des Enterokokkus anhämolyticus nur sehr langsam

3) Zbl. Bakter. Orig. I 67, 51 (1913).

methämoglobinisiert und bleibt nach Beimpfung noch mehrere Tage hellrot deckfarben, während Streptokokkus pyogenes hämolyticus, Streptokokkus viridans und Pneumokokkus Hämoglobin innerhalb 24 Stunden rotbraun verfärben (methämoglobinisieren). Charakteristisch für die beiden Enterokokkenstämme war ein unangenehmer, an Knochenleim erinnernder Geruch auf der Blutagarplatte.

Auf Stärkeblutagar zeichnet sich der Enterokokkus anhämolyticus durch besonders üppiges Wachstum aus und bildet weißliche, dicke, bei großem Feuchtigkeitsgehalt des Stärkeblutagars schleimige, fadenziehende Kolonien, die das hellrotdeckfarbene Nährmedium transparent grün verfärben. In flüssigen Kulturen lassen die anhämolytischen Enterokokken meistens längsovale Diplokokken, aber auch oft kurze Ketten bis zu 20 Gliedern erkennen. Morphologisch unterscheiden sich die Einzelkokken nicht von denen anderer Streptokokkentypen.

Die differentialdiagnostischen Unterscheidungsmerkmale der Streptokokkentypen gegenüber Blutaufschwemmung, Blutagar und Stärkeblutagar fasse ich übersichtshalber nochmals kurz in einer Tabelle zusammen:

Verhalten der Streptokokkentypen gegenüber

(nach 24-stündige

Pferdeblutagar (10—20% Pferdeblut, 2—3% Agar, 1% Pepton, 0,5% Kochsalz, 76—86% Rindfleischbrühe)	**Streptokokkus pyogenes hämolyticus** Weiße Kolonien von kegelförmig oder halbkugeliger Struktur m glatter, piegelnder Oberfläche und u gezähmten Rand. Durchmesser d einzelstehenden Kolonie nach 2 stündiger Bebrütung 0,1—0,6 m nach mehrtägiger Bebrütung bis 0 mm. Vollständige Aufhellung der U Kolonie umgebenden Zone. Breite d hämolytischen Hofes 0,2—0,5 m nach mehrtägiger Bebrütung 1—2 m Rotbraunfärbung des hellroten Häm globins der Blutagarplatte. (Methäm globinbildung).
Stärkeblutagar (99% Pferdeblutagart, 1% lösliche Stärke)	Weiße, oft hellgraue Kolonien (dur geringe Speicherung von Blutfar stoff) von derselben Struktur w solche auf Pferdeblutagar. Transpa rent grüne, bei geringer Wachstum intensität schmutziggrüne oder ro braune Verfärbung des Stärkebl agars. Geringe Hämolyse.
Pferdeblutaufschwemmung (10—20% Pferdeblut, 10% Peptonbouillon, 70—80% physiologische Kochsalzlösung).	Auflösung der roten Blutzellen. Di fusion des freien Blutfarbstoffes in di Flüssigkeitssäule. Farbumschlag i rotbraun. (Methämoglobinbildung.)

ferdeblutmedien

brütung)

Enterokokkus hämolyticus, eine Streptokokken-Zwischenform

gelförmige oder halbkugelige, weiße lonien mit ungezähntem Rand und glatter glänzender Oberfläche. mittlerem Feuchtigkeitsgehalt des tlagers schleimige Kolonien, die en unangenehmen Geruch ausströn. Ueppiges und anspruchsloses achstum. Durchmesser der einzelhenden Kolonie 0,1—0,5 mm. Vollndige Aufhellung des 0,1—0,2 mm iten Hofes. Rotbraunfärbung des moglobins erst nach mehrtägiger brütung.

Streptokokkus intermedius, eine Streptokokken-Zwischenform

Weiße Ansiedlungen von der Struktur eines Kegels, mit glatter Oberfläche und glattem oder nur schwach gezähntem Rand. Durchmesser der einzelstehenden Kolonie 0,1—0,6 mm, nach mehrtägiger Bebrütung bis 0,8 mm. Um die Kolonie liegt eine blutfarbstoffreie Zone von durchschnittlich 0,1 mm Breite. Der hellrote Blutfarbstoff nimmt erst nach mehrtägiger Bebrütung einen rotbraunen Farbton an.

selbe Farbe und Struktur der Kolien wie auf Blutagar. Transparent ner Farbumschlag des deckfarben en Stärkeblutagars. Keine Hämo-

Weißliche erhabene Kolonien. Farbumschlag des hellroten Stärkeflutagars in milchkaffeedeckfarbenen Blutagar (Spaltung des Hämoglobins in Hämatin und Globin). Kein hämolytischer Hof.

flösung der roten Blutkörperchen. ckrotfärbung der unteren Hälfte Flüssigkeitssäule durch Austritt freien roten Blutfarbstoffes (nach setzung der intakten und der omata der hämolysierten roten tzellen). Rotbraunfärbung des tfarbstoffes erst nach mehrtägiger brütung.

Geringe Hämolyse. Lackrotfärbung des unteren Drittels der Flüssigkeitssäule durch Diffusion des freien Blutfarbstoffes. Rotbraunfärbung des Blutfarbstoffes erst nach mehrtägiger Bebrütung.

Verhalten der Streptokokkentypen gegen

(nach 24-stünd

Pferdeblutagar (10—20% Pferdeblut, 2—3% Agar, 1% Pepton, 0,5% Kochsalz, 76—86% Rindfleischbrühe)	**Streptokokkus viridans** Weißlich gelbe glatte Kolonie kegelförmirger Struktur und schwach gezähntem Rand, die mehrtägiger Bebrütung bei auf dem Licht silbergrau, bei durch dem Licht schmutzig braun er nen und eine matt rauhe Ober mit gezähntem Rand anne Durchmesser der einzelstehende lonie 0,1—0,4 mm, nach mehrt Bebrütung bis zu 0,8 mm. Die nie ist umgeben von einem 0, mm breiten Hof, der bei durch dem Licht hellgrün zur Peripher schmutzig grün erscheint.
Stärkeblutagar 99% Pferdeblutgar, 1% lösliche Stärke)	Hellgraue Kolonien von kegelfö Struktur und glatter Oberfläche Ansiedlungen nehmen jedoch 48-stündiger Bebrütung und eine schmutzig braune Verfärbu eine rauhe Oberfläche mit gezä Rand an. Der Hof ist nicht de abgrenzbar, da sich bei reich Uebertragung die gesamte Stärk platte transparent grün verfärb
Pferdeblutschwemmung (10—20% Pferdeblut, 10% Peptonbouillon, 70—80% physiologische Kochsalzlösung)	Keine Auflösung roter Blutzell nerhalb 24-stündiger Bebrütun Rotbraunfärbung der roten Bl perchen (Methämoglobinbildun

Pferdeblutnährmedien
Bebrütung)

Pneumokokkus	Enterokokkus anhämolyticus
Weißgelbe,glatte, wenig erhabene Kolonien. Nach mehrtägiger Bebrütung erscheinen die Ansiedlungen bei auffallendem Licht silbergrau, bei durchfallendem Licht schmutzig braun und liegen meist mit aufgeworfenem Rand und mitt rauher Oberfläche wie ein Teller in den Blutagar eingebettet. Durchmesser der einzelstehenden Kolonie 0,1—0,5 mm, nach mehrtägiger Bebrütung bis zu 0,9 mm. Der Hof erscheint in unmittelbarer Umgebung der Kolonie hellgrün zur Peripherie hin schmutzig grün. Autolyse älterer Kolonien. Rotbraunfärbung des Blutfarbstoffes.	Weiße kegelförmige oder halbkugelige Kolonien mit glattem Rand und glatter Oberfläche (staphylokokkenähnlich). Je nach Feuchtigkeitsgehalt des Blutagars schleimige, zusammenfließende oder trockenere Kolonien. Intensiver, unangenehmer Geruch (nach Knochenleim). Durchschnittlicher Durchmesser der einzelstehenden Kolonie 0,1—0,4 mm. Kein Hof innerhalb 24-stündiger Bebrütung. Die Blutagarplatte schlägt erst nach mehrtägiger Bebrütung von hellrot nach rotbraun um.
Hellgraue glatte Kolonien, die sich später schmutzig braun färben und eine rauhe Oberfläche mit gezähntem Rand annehmen. Der grüne Hof ist infolge transparent grüner Verfärbung der gesamten Stärkeblutagarplatte (bei reichlicher Uebertragung) nicht sicher abzugrenzen.	Weißliche Kolonien von derselben Struktur wie auf Blutagar. Transparente grüngelbe Verfärbung des Stärkeblutagars.
Keine Hämolyse innerhalb 24-stündiger Bebrütung. Rotbraunfärbung des roten Blutfarbstoffes.	Keine Hämolyse innerhalb 24-stündiger Bebrütung. Der hellrote Blutfarbstoff nimmt erst nach mehrtägiger Bebrütung rotbraune Verfäbung an.

Ueber die Kohlehydratvergärung.

Zur Differenzierung der Streptokokkentypen kann das Verhalten der Keime gegenüber bestimmten Kohlehydraten wertvolle Beiträge liefern. Die widersprechenden Angaben in der Literatur sind wahrscheinlich teilweise durch die Verwendung von Grundlösungen zu erklären, die lebensnotwendige hochmolekulare Eiweißverbindungen nur in geringem Maße enthielten. Optimale Wachstumbedingungen auf den Eiweißnährmedien mit keiner oder nur geringer Säuerung sind Voraussetzung zur Prüfung der Kohlehydrate. Außerdem muß sich der Untersuchende vergewissern, ob die Stämme auf den Nährmedien (Grundlösung + den zu prüfenden Kohlehydraten) angegangen sind.

Eine regelmäßige Beziehung zwischen Kohlehydratspaltungsvermögen und dem Verhalten gegenüber Blut oder der Tiervirulenz wird von vielen Bakteriologen abgelehnt. Berücksichtigt man jedoch den indifferenten Charakter der Streptokokkenzellen, die sich bei ungünstigen Lebensbedingungen den Umweltseinflüssen vollkommen anpassen, so erklärt sich, daß Zwischentypen — Uebergänge von einem Streptokokkentypus zum anderen — eine einwandfreie Diagnose allein auf Grund der Fähigkeit, bestimmte Kohlenhydrate zu spalten, oft erschweren. In den meisten Fällen ist jedoch der Typus des Streptokokkenstammes allein aus dem Verhalten gegenüber bestimmten Kohlehydraten, Alkoholen und Glukosiden diagnostizierbar. Auch konnte ich oft eine Beziehung zwischen Kohlehydratspaltungsvermögen und Herkunft der Stämme feststellen. So baut der Enterokokkus anhämolyticus Kohlehydrate bedeutend schneller und besser ab als der Streptokokkus pyogenes hämolyticus. Er lernt es, die unverdauten Kohlehydrate, die Alkohole und Glukoside im Darminhalt schneller zu vergären, gegen hohe Waserstoffionenkonzentrationen unempfindlicher zu sein und Nahrungseiweiß besser abzubauen (bei der Spaltung des Eiweißes entstehen wahrscheinlich glukosidähnliche Zwischenprodukte), weil er sonst von dem sauren Magensaft oder dem Dünndarmbrei abgetötet, von anderen anspruchsloseren Bakterienarten überwuchert würde. Die große Widerstandsfähigkeit gegenüber Galle ist eine Anpassungserscheinung an das Leben im Darminhalt. Der Streptokokkus viridans, der hauptsächlich in der Mundhöhle, in den Luft- und Speisewegen, seltener im Blut vorkommt, gedeiht nicht so anspruchslos und üppig wie der Enterokokkus anhämolyticus. Wird der Strepto-

kokkus jedoch an einen Ort verschlagen, wo Fäulnisprozesse vorherrschen und er gezwungen ist, in Gemeinschaft mit anderen Bakterien zu leben, so wird auch er sich den Umweltsbedingungen anpassen und im Kampf ums Dasein Eigenschaften entwickeln, die ursprünglich in ihm schlummerten. So züchtete ich aus einer bronchogenen Lungengangrän einen Viridansstamm, der im Gegensatz zu den anderen Viridanskeimen Aeskulin spaltete. Durch Pferdeblutpassagen gelang es mir, zwei Viridanstämme, die nicht so gut als hämloytische Streptokokken in Vollblut wuchsen, in besonders bakterizidem Pferdevollblut sogar in ihrer Entwicklung gehemmt wurden, in den hämolytischen blutresistenten Streptokokkus intermedius umzuwandeln.

Je nach den Umweltsbedingungen zeigen manche Streptokokkenstämme oft stärkere Abweichungen in der Virulenz, in dem Aussehen der Kolonien oder in dem Kohlehydratspaltungsvermögen von den bekannten Streptokokkentypen. Im Sinne einer übersichtlichen Gestaltung ist es notwendig, alle Stämme in die (ideellen) Streptokokkengrundformen einzuordnen, obwohl in Wirklichkeit fast kein Stamm dem anderen vollkommen gleicht. Um die laufenden Uebergänge von einem zum anderen Typus besser zu charakterisieren, habe ich zwei Zwischenmutationen, den Streptokokus intermedius und Enterokokkus hämolyticus gesondert beschrieben. Es ist jedoch nicht meine Absicht, neue Streptokokkentypen aufzustellen. Beide Zwischenmutationen sind zweckmäßig in die Gruppe des Streptokokkus pyogenes hämolyticus einzugliedern.

Leider benutzte ich zur Prüfung der Säurebildung aus Kohlehydraten, Alkoholen und Glukosiden eine zum Gedeihen der Streptokokken weniger gute Grundlösung, die Lackmusnutroselösung nach Barsiekow, bestehend aus 1% Caseinnatrium (Nutrose wurde durch Caseinnatrium ersetzt) und 0,5% Kochsalz. Als Indikator wurde 7% mit Chloroform konservierte Lackmuslösung nach Kubel-Tiemann zugesetzt. Alle Nährmedien enthielten 1% des zu prüfenden Kohlehydrates, Alkohols oder Glukosids mit Ausnahme von Aeskulin, das nur in einer Menge von 0,2% zugesetzt wurde. Mit verdünnter Sodalösung und Salzsäure wurde die Nährbrühe auf den Lackmusneutralpunkt eingestellt. Die Säurebildung aus Aeskulin und Inulin untersuchte ich außerdem nach der Vorschrift von Hiss unter Verwendung von 1 Teil Rinderserum, 2 Teilen Aqua. dest. und 7% Lackmustinktur als Grundlösung.

Zu den Gärversuchen mit Aeskulin erwies sich ein von Harrison und Vanderleck (Zbl. Bakt. Ref. 22, 547. 1909)

in die bakteriologische Diagnostik eingeführter Indikator als zweckmäßig. Ferricitrat (oder andere Ferrisalze), das dem Nährmedium zugesetzt wird, verbindet sich mit dem Spaltungsprodukt des Aeskulins Aeskuletin zu einer braunschwarzen Verbindung. Einer Nährbrühe aus 4% Wittepepton, 0,5% Kochsalz und 0,2% Aeskulin fügte ich nach Bebrütung einige Tropfen verdünnter Ferricitratlösung zu.

Ayers und Rupp[4]) stellten fest, daß hämolytische Streptokokken vom Menschen Natriumhippurat nicht spalten konnten, während solche Stämme von der Kuh dazu befähigt waren. Nach ihrer Vorschrift prüfte ich die Streptokokkenstämme in einem Nährmedium aus Rindfleischbrühe, 1% Wittepepton, 0,15% zweibasischem Kaliumphosphat, 1,1% Natriumhippurat (0,9 % Acidum hippuricum cristallisatum, 0,2 % Natrium hydrooxydatum) und 0,2% Traubenzucker. Die Nährbrühe wurde auf die Wasserstoffionenkonzentration pH = 7,4 eingestellt. Nach folgender chemischen Formel wird Hippursäure in Benzoesäure und Glykokoll gespalten:

$$C_6H_5CONH.CH.COOH + H_2O = C_6H_5COOH + NH_2.CH_2.COOH$$

Nach Klimmer und Haupt[5]) fällt die Benzoesäure auf Zusatz von 0,5 ccm einer 50-prozentigen Schwefelsäure zu 2 ccm Kulturflüssigkeit als ein dichter kristallinischer Niederschlag aus.

Die Vollmilch gerinnt unter der Einwirkung von Streptokokken, was auf eine Vergärung der in der Milch enthaltenen Laktose zurückzuführen ist. Die Umbildung des Milchzuckers in Milchsäure, die durch Fermente bedingt ist, aber von der lebenden Zelle gesteuert wird, geht nach der Gleichung:

$$C_{12}H_{22}O_{11} + H_2O = 4\ C_3H_6O_3$$

vor sich, so daß aus einem Molekül Laktose 4 Moleküle Milchsäure entstehen würden. Je nach der Fähigkeit des Stammes, Milchzucker zu vergären, wird auch die Menge der gebildeten Milchsäure wechseln. Es sind in Milch durch Einwirkung besonders geeigneter Streptokokkenstämme bis zu 98% der aus der Gleichung sich errechnenden Menge Milchsäure gefunden worden mit einer Endwasserstoffionenkonzentration von pH = 3,95 — 4,29. Das Calciumcaseinogenat in der Milch wird durch die Milchsäure in freies Protein (Caseinogen) unter Abspaltung

4) Ayers, S. H. and Ph. Rupp: J. inf. Dis. 30, 388 (1922).
5) Zbl. Bakter. Orig. I 101, 126 (1926).

des Calciums als Laktat ausgeflockt. Durch die Bindung des Calciums an Milchsäure ist das Gleichgewicht zwischen aktivierter Proteinmizelle und Calciumion gestört. Die Proteinmizellen entquellen und gehen von dem Sol- in den Gelzustand über.

Von 31 Stämmen des Streptokokkus pyogenes hämolyticus spalteten 5 Stämme Milchzucker in so geringem Maße, daß Milch nicht gerann, aber der Milch zugesetzter Methylenfarbstoff reduziert wurde. (Reduktion ist ein Teilprozeß der Vergärung.) Zwei Stämme vermochten auch Methylenblaumilch nicht zu reduzieren. 23 Stämme koagulierten Vollmilch nach mehrtägiger Bebrütung mit Molkenabscheidung. Ein Stamm stellte eine Uebergangsform zu dem Streptokokkus intermedius dar und brachte Vollmilch innerhalb 24-stündiger Bebrütung zu einer yoghurtähnlichen Gerinnung (ohne Molkenabscheidung). Dasselbe Verhalten zeigten 3 Intermediusstämme, während ein vierter Methylenblaumilch zu reduzieren, nicht aber Vollmilch zu koagulieren, befähigt war. Von 26 Viridans-, 2 anhämolytischen Enterokokken- und 5 Pneumokokkenstämmen vergoren alle Stämme mit Ausnahme eines labilen Viridans- und Pneumokokkenstammes Vollmilch nach 24—48-stündiger Bebrütung yoghurtähnlich. (Der Pneumokokkus benötigte gewöhnlich eine etwas längere Zeitspanne als der Enterokokkus anhämolyticus und der Streptokokkus viridans.) Eine mit denselben Keimen beimpfte Laktosebarsiekowlösung zeigte, daß alle diejenigen Stämme, die Vollmilch innerhalb 48-stündiger Bebrütung yoghurtähnlich gerinnen, auch Laktose intensiv vergären. Das indifferente Verhalten des Streptokokkus pyogenes hämolyticus gegenüber Laktose, die der Barsiekowgrundlösung zugesetzt ist, beruht teilweise auf dem Mangel an notwendigen Eiweißstoffen. Der anspruchsvolle Streptokokkus pyogenes hämolyticus findet in der Barsiekownährbrühe nicht die zur Aufspaltung der Laktose notwendigen Nährstoffe. Die in der Mehrzahl der Fälle stattfindende Gerinnung der mit Streptokokkus pyogenes hämolyticus infizierten Milch bezeugt, daß der Streptokokkus pyogenes hämolyticus in optimalen Eiweißnährmedien Laktose zu vergären vermag. Die Barsiekowgrundlösung bietet dem Streptokokkus pyogenes hämolyticus für die Traubenzuckervergärung ausreichende Bedingungen, reicht jedoch nicht aus für die Laktosevergärung, die erheblich mehr Energie erfordert.

Vergleicht man die yoghurtähnliche Gelgerinnung mit der molkigen Gerinnung (Trennung in weißes bröckeliges Gerinnsel und klare bzw. etwas getrübte Molke), so wird man zu der An-

sicht neigen, daß molkige Gerinnung durch intensivere Säurebildung hervorgerufen wird. Die Bestimmung der Endwasserstoffionenkonzentration ergibt jedoch, daß der Streptokokkus pyogenes hämolyticus säureempfindlicher ist als der Enterokokkus anhämolyticus und der Streptokokkus viridans. Besonders widerstandsfähige Enterokokken- und Viridansstämme erreichen eine Endwasserstoffionenkonzentration von $p^H = 4{,}5$, während der Streptokokkus pyogenes hämolyticus vergärbare Kohlehydrate nur bis zu einer Wasserstoffionenkonzentration von $p^H = 5{,}4$ abbaut.

Wie ist das differente Verhalten der Streptokokkentypen gegenüber Vollmilch zu erklären? Eine Möglichkeit der molkigen Gerinnung wäre vielleicht in einer besseren Aufspaltung des Milcheiweißes zu suchen. Es ist erwiesen, daß der Streptokokkus pyogenes hämolyticus Casein bis zu 20% verdaut, unter Luftabschluß sogar bis zu 65%, während anhämolytische Streptokokken Casein nur in geringem Maß angreifen. Zweifellos baut der Streptokokkus pyogenes hämolyticus auch Bluteiweiß besser ab als anhämolytische Streptokokken. Die Proteinmizellen, die nach der Koagulation noch teilweise durch hydrophile Albumine und andere Stoffe der Milch in einem Gelzustand gehalten wurden, verlieren durch die Aufspaltung der hydrophilen Verbindungen das elektrische Gleichgewicht mit dem Dispersionsmittel, klumpen sich zusammen und setzen sich zu Boden.

Die Unterschiede in der Milchgerinnung könnten auch durch den Calciumgehalt des Caseinogens bedingt sein. Bei wiederholten Fällungen mit Milchsäure ergibt sich, daß das Caseinogen an Calcium verarmt, während die Phosphorsäure zurückgehalten zu werden scheint. Das Caseinogen erleidet eine Veränderung seines Aussehens. Es wird durchsichtiger und geht schließlich in eine Gallerte über. Nach Zusatz von Calcium wird Caseinogen wieder ausgeflockt. Das Caseinogen der mit Streptokokkus pyogenes hämolyticus beimpften Milch scheint durch die geringere Milchsäurebildung weniger entkalkt zu sein als das Casein einer von anhämolytischen Streptokokken bebrüteten Milch.

Als Grundlösung für den Nachweis des Kohlehydratspaltungsvermögens der Streptokokkenstämme diente hauptsächlich eine Nährlösung nach Barsiekow, der 1% des zu prüfenden Mono-, Di-, Tri-, Polysaccharides, Alkoholes oder Glukosides zugesetzt wurde. Bessere Wachstumsbedingungen erreichte ich durch die Einsaat von 0,02—0,05 ccm einer beimpften und

24—48 Stunden bebrüteten Peptonbouillon (4% Wittepepton, 0,5% Kochsalz, 0,2% Traubenzucker und 95,3% Aqua dest.) zu etwa 5 ccm Barsiekownährlösung. Ein Kontrollversuch zeigte, daß die auf die Barsiekownährmedien übertragene Traubenzuckermenge der Peptonnährbrühe so gering war, daß unter Einwirkung der Streptokokken keine sichtbare Säurebildung mit Rotfärbung des Lackmusindikators eintrat, das der Barsiekowlösung zugesetzte Wittepepton jedoch schon einen fördernden Einfluß auf die Entwicklung der reichlich übertragenen Streptokokken ausübte.

Traubenzucker wurde von allen durchgeprüften Streptokokkenstämmen vergoren, jedoch ließen sich je nach der Wasserstoffionenkonzentration bestimmte Veränderungen der Barsiekowlösungen erkennen. Von 26 Viridans-, 4 Intermedius- und 2 anhämolytischen Enterokokkenstämmen bewirkten alle Keime eine starke Rötung und Trübung der Traubenzuckerbarsiekownährbrühe. Die Rötung wurde hervorgerufen durch Säuerung des Lackmusfarbstoffes, die Trübung durch eine Ausflockung des Caseinnatriums, das sich bei starker Säurebildung als ein flockiger Niederschlag auf dem Boden des Röhrchens absetzte. Das Natrium des Caseinnatriums verbindet sich mit der gebildeten Milchsäure zu Natriumlaktat unter Ausflockung freien Caseins. Besonders beachtenswert ist das intensive Traubenzuckerspaltungsvermögen der intermediären Streptokokken, die als ein zwischen Streptokokkus pyogenes hämolyticus und den anhämolytischen Streptokokken stehender Uebergangstypus gelten müssen (Umwandlung zweier Viridansstämme in intermediäre Streptokokken durch Blutpassagen). Zwei Stämme, die ursprünglich in ihrer Säurempfindlichkeit dem Streptokokkus intermedius nahestanden und Traubenzucker vergoren, bis Casein ausflockte, nahmen nach zahlreichen Blutagarpassagen die Eigenschaften eines Streptokokkus pyogenes hämolyticus an. Das Säurebildungsvermögen aus Traubenzuckernährlösungen ist ein wichtiges differentialdiagnostisches Merkmal zur Abgrenzung des Streptokokkus intermedius vom Streptokokkus pyogenes hämolyticus. 19 Stämme des Streptokokkus pyogenes hämolyticus (darunter ein hämolytischer Enterokokkus) röteten die Barsiekowlösung, spalteten jedoch den Traubenzucker nicht so stark, daß die entstehende Milchsäure das Caseinnatrium ausflockte. (Caseinnatrium fällt etwa bei einer Wasserstoffionenkonzentration von $p^H = 5{,}1$ aus.) Streptokokkus intermedius zeigt in Traubenzuckernährlösungen eine Endwasserstoffionenkonzentration von $p^H = 4{,}9$, Streptokokkus pyogenes hämolyticus von $p^H = 5{,}4$—6,2 und Pneumokokkus

eine solche von pH = 5,4. Pneumokokken lassen daher auch nach Einsaat in Traubenzuckerbarsiekownährbrühe und Bebrütung Rötung, aber keine grobflockige Trübung erkennen.

Das Verhalten der Streptokokkenstämme gegenüber den Monosacchariden Traubenzucker, Lävulose und Galaktose und den Disacchariden Maltose, Saccharose und Laktose ist aus der Tabelle am Schluß der Arbeit ersichtlich. Die beiden anhämolytischen Enterokokken bauten gut vergärbare Kohlehydrate bis zu einer sehr hohen Endwasserstoffionenkonzentration ab; der Streptokokkus viridans und der Pneumokokkus, obwohl etwas empfindlicher gegen hohe Säurekonzentrationen als der Enterokokkus anhämolyticus, vermochten einige Polysaccharide (z. B. Raffinose), die von anderen Streptokokkentypen nicht hydrolysiert wurden, aufzuspalten. Mit vereinzelten Ausnahmen vergären die Intermediusstämme Mono- und Disaccharide ebenfalls unter starker Säurebildung (Caseinausflockung). Lävulose eignet sich weniger zur Prüfung des Kohlehydratspaltungsvermögens, denn allein schon durch Sterilisation einer wässerigen Lävuloselösung zerfällt der Zucker teilweise in Säuren. Die Aufspaltung der Kohlehydrate ist nicht allein abhängig von dem Molekulargewicht, sondern auch von der Struktur, der Anordnung der einzelnen Atome des Moleküls im Raum. Aus diesem Grunde werden Monosaccharide besser als Ploysaccharide, Traubenzucker besser als Lävulose und Galaktose, Maltose besser als Saccharose und Laktose abgebaut. Mit weniger starker Säurebildung vergären Streptokokkus pyogenes hämolyticus, hämolytischer Enterokokkus und Pneumokokkus Mono- und Disaccharide (keine Caseinausflockung). Gegenüber Laktosebarsiekow verhielten sich eine Reihe von Stämmen des Streptokokkus pyogenes hämolyticus indifferent. Das Vermögen, Vollmilch zu vergären, zeigte jedoch, daß der Streptokokkus pyogenes hämolyticus in geringem Maße befähigt war, Laktose zu spalten. Nur 3 Stämme des Streptokokkus pyogenes hämoyticus und 1 hämolytischer Enterokokkus — Uebergangstypen — hatten nach Annahme hämolytischer Fähigkeiten noch die starken laktosevergärenden Leistungen der anhämolytischen Streptokokken beibehalten. Gewöhnlich ist das hämolytische Vermögen der Streptokokkenstämme umgekehrt proportional dem Kohlehydratspaltungsvermögen.

Das Trisaccharid Raffinose wurde von den Viridansstreptokokken mit Ausnahme eines aeskulinspaltenden Stammes und 2 Pneumokokkenstämmen mit deutlicher Rötung, teilweise sogar mit Caseinausflockung der Barsiekownährlösung, vergoren,

während die beiden anhämolytischen Enterokokken und alle hämolytischen Streptokokken Raffinose, die einer Barsiekowgrundlösung beigemischt wurde, nicht abzubauen vermochten. Bei den mir gering zur Verfügung stehenden Keimen fiel es mir auf, daß Aeskulin- und Raffinosespaltung sich gegenseitig ausschlossen. Die von faulendem Gewebe isolierten aeskulinspaltenden Stämme verhielten sich gegenüber Raffinose indifferent, die aus Mundhöhle, Atemwegen und Blut gezüchteten raffinosevergärenden Viridansstämme griffen Aekulin nicht an. Differentialdiagnostisch ist das Raffinosespaltungsvermögen für die Abgrenzung des Streptokokkus viridans und Pneumokokkus von den anderen Streptokokkentypen wertvoll, aber infolge der vielen enterokokkenähnlichen Viridans- und Pneumokokkenstämme nicht allein maßgebend.

Die Prüfung auf das Polysaccharid Inulin, das aus Lävuloseresten zusammengesetzt ist, im Unterschied zu den Polysacchariden Dextrin und Stärke, die aus Glukoseresten bestehen, ergab, daß oft nicht die Größe, sondern die Struktur des Kohlehydratmoleküls für die Vergärbarkeit ausschlaggebend ist. Inulin, dem Hiss eine große Bedeutung für die Erkennung der Pneumokokken zusprach, wurde von einem Pneumokokkenstamm vergoren, während die anderen Streptokokkenstämme sich sowohl gegenüber Inulinbarsiekowlösung als auch Inulinserumwasser indifferent verhielten. Das größere Molekül Stärke und sein Hydrolysationspunkt Dextrin wurde von allen Streptokokken, besonders den anhämolytischen und intermediären Stämmen in geringem Maße abgebaut. Da Lackmusfarbstoff ein schlechter Indikator für geringe Aenderungen in der Wasserstoffionenkonzentration ist und Barsiekownährlösung den Streptokokken keine optimalen Wachstumsbedingungen bietet, verwandte ich zur Bestimmung des Stärkespaltungsvermögens Blutagar als Grundnährmedium mit einem Zusatz von 1% löslicher Stärke. Blut ist ein gutes Nährmedium und ein ausgezeichneter Indikator. Grünbrauner, grünlich-transparenter oder gelbbrauner Farbumschlag des hellrot-deckfarbenen Stärkeblutagars zeigt den Grad der Säurebildung an. Der Streptokokkus intermedius spaltet auf Stärkeblutagar soviel Säure ab, daß innerhalb 24-stündiger Bebrütung das Hämoglobin in Hämatin und Globin zersetzt wird. Der Stärkeblutagar erleidet durch Einwirkung des Streptokokkus intermedius dieselbe milchkaffee - deckfarbene Veränderung, als ob Milchsäure, Essigsäure oder Salzsäure dem Blutfarbstoff zugesetzt wird. Dieses intensive Hämatinbildungsvermögen aus Stärke-

blutagar ist ein wichtiges Unterscheidungsmerkmal des Streptokokkus intermedius von Streptokokkus pyogenes hämolyticus und Enterokokkus hämolyticus.

Weshalb baut der Streptokokkus viridans Kohlehydrate besser ab als Streptokokkus pyogenes hämolyticus? Der Standort bedingt die Erscheinungsform der Streptokokken. In Mundhöhle und oberen Luftwegen findet der Streptokokkus viridans passende Wachstumsbedingungen und siedelt sich hier an. Wird ein anderer Streptokokkentypus in die Mundhöhle verschlagen, so erwirbt er die Fähigkeiten eines Streptokokkus viridans. Der Streptokokkus würde von anderen in der Mundhöhle lebenden Bakterienarten, die Eiweiß besser abzubauen vermögen, überwuchert, aber er lernt es, Mono-, Di-, Tri- und Polysaccaride gut aufzuspalten, denn mit der Nahrung werden überwiegend Kohlehydrate aufgenommen, die sich zwischen den Zähnen und in den Taschen und Spalten der Mundhöhle festsetzen. In der Mundhöhle des Gesunden sind immer Viridansstreptokokken, nicht oder nur in wenigen Fällen hämolytische Streptokokken, Pneumokokken oder staphylokokkenähnliche Enterokokken zu finden. Die Ursache der Umwandlung harmloser Viridanstreptokokken in virulente hämolytische Streptokokken, Pneumokokken oder anhämolytische Enterokokken ist zurückzuführen auf den Zustand des Standortes und auf die augenblicklich geschwächte Konstitution des Makroorganismus. Bei starker Zahnfäule kann der Streptokokkus viridans enterokokkenähnliche Fähigkeiten annehmen. Starke Hyperämie des entzündeten Rachens mit Diapedesis begünstigt die Umwandlung von Viridansstreptokokken in hämolytische Streptokokken. Nach Erkältungen und schweren Strapazen entzünden sich die Alveolen und Bronchien. Der Streptokokkus viridans erwirbt die Fähigkeiten eines Pneumokokkus.

Ueber den Erreger der Endocarditis lenta, der mit dem vergrünenden Mundstreptokokkus identisch ist, geben uns die Untersuchungen von Kuscinski und Wolff[6]) Aufschluß. Im Gegensatz zu dem Vollblut Gesunder fanden die beiden Forscher im Vollblut an Sepsis lenta Erkrankter weitgehende Bactericidie gegenüber hämolytischen Streptokokken; Streptokokkus viridans wurde jedoch im Wachstum weniger gehemmt. Nach Einsaat hämolytischer Streptokokken in Vollblut von Patienten, die an Endocarditis lenta erkrankt waren, beobachteten Kuscinski und Wolff Umwandlung hämolytischer

[6]) Berliner Klin. Wschr. 1921, 794— 800.

Keime in typenfeste Viridansformen. Der Streptokokkus viridans baut Bluteiweiß nicht in dem Umfang ab wie hämolytische Streptokokken. Er überschwemmt den Makroorganismus nicht mit toxischen Produkten wie der hämolytische Streptokokkus und bewirkt eine geringere Reaktion von Seiten des Wirtes. Andererseits entgehen hämolytische Streptokokken den Gegenkräften des Makroorganismus dadurch, daß sie in Streptokokkus viridans umgewandelt werden. Die aus dem Blut Endocarditiskranker isolierten Viridansstreptokokken bevölkern nicht immer von Anbeginn der Erkrankung das Blut in dieser Erscheinungsform. In einer Reihe von Fällen verursacht der hämolytische Streptokokkus Endocarditis lenta, schützt sich jedoch vor den heftig einsetzenden bakteriziden Kräften des Makroorganismus und degradiert im weiteren Verlauf der Krankheit zum Streptokokkus viridans.

Für die Abgrenzung der Streptokokkentypen spielt nicht nur der Nachweis der Vergärung von Kohlehydraten (Säurebildung) eine Rolle, sondern auch die nach vollendeter Gärung ermittelten Mengenverhältnisse der Spaltungsprodukte. Zweckmäßig und einfach ist die Bestimmung der gebildeten Säuremenge unter Zuhilfenahme der Indikatordauerreihe nach Michaelis. Dieses sind zugeschmolzene Reagenzgläser, die je nach der Wasserstoffionenkonzentration verschieden schattierte gelbe, wässerige Lösungen von m-Nitrophenol, p-Nitrophenol, γ-Dinitrophenol und α-Dinitrophenol enthalten und die Wasserstoffionenkonzentrationen mit einer Genauigkeit von $p^H = 0{,}1$ —0,2 anzeigen. Die vergorene Nährbrühe wurde zu je 1 ccm in 3 Röhrchen abgefüllt. Zur Ausschaltung der Eigenfarbe wurde die Nährbrühe auf das 6-fache mit destilliertem Wasser verdünnt. Als Indikator wurde dem ersten Röhrchen 1 ccm m-Nitrophenol, dem zweiten Röhrchen 1 ccm p-Nitrophenol und dem dritten Röhrchen 1 ccm γ-Dinitrophenol zugesetzt. Die Wasserstoffionenkonzentration dieser Flüssigkeitsgemische ließ sich colorimetrisch mit Hilfe der Indikatordauerreihe bestimmen. Zur Prüfung der gebildeten Säuremenge eignet sich besonders eine Traubenzuckernährbrühe. Traubenzucker wird von allen Streptokokkentypen solange vergoren, bis eine bestimmte Wasserstoffionenkonzentration eine weitere Säurebildung verhinderte. Differentialdiagnostisch gibt die Bestimmung der Säureempfindlichkeit wertvolle Aufschlüsse über die Typenzugehörigkeit der Streptokokkenstämme. Zu diesem Zwecke stellte ich mir eine neutrale Nährbouillon aus Rindfleischbrühe, 5% Wittepepton und 6% Traubenzucker her, be-

impfte sie mit den verschiedenen Stämmen und ließ sie 8 Tage bebrüten. Die beiden anhämolytischen Enterokokken spalteten Traubenzucker bis zu einer Endwasserstoffionenkonzentration $pH = 4{,}4$ Streptokokkus viridans bildete soviel Säure, bis eine Wasserstoffionenkonzentration von $pH = 4{,}7 — 4{,}8$ erreicht war. Zwei Pneumokokkenstämme vergoren Traubenzucker bis zu einem End-pH von 5,4. Die größte Säureempfindlichkeit zeigte der Streptokokkus pyogenes hämolyticus mit einer Wasserstoffionenkonzentration $pH = 5{,}4$ bis 6,. Der Streptokokkus intermedius zeichnete sich gegenüber dem Streptokokkus pyogenes hämolyticus durch ein stärkeres Spaltungsvermögen aus. Die mit Streptokokkus intermedius beimpfte Traubenzuckernährbrühe ließ eine Endwasserstoffionenkonzentration von $pH = 4{,}8$ erkennen.

Die beiden anhämolytischen Enterokokken und ein enterohokkenähnlicher Pneumokokkus, der aus einem mischinfizierten Empyema pleurae gezüchtet wurde, vermochten Mannit und Sorbit, zwei isomere 6-wertige Alkohole, zu vergären. Wahrscheinlich werden die Alkohole mit Hilfe von Oxydasen zuerst zu einem Monosaccharid oxydiert nach der chemischen Formel

$$2\ C_6H_{14}O_6 + O_2 = 2\ C_6H_{12}O_6 + 2\ H_2O$$

und dann in Milchsäure und andere Stoffwechselprodukte hydrolytisch gespalten.

Die Mehrzahl der Viridansstreptokokken verhielt sich gegenüber dem Glukosid Salicin indifferent. Enterokokkus anhämolyticus, ein enterokokkenähnlicher Viridansstamm und Streptokokkus intermedius bildeten aus Salicin soviel Säure, daß das Caseinnatrium der Barsiekowlösung ausflockte. Die Mehrzahl der Stämme des Streptokokkus pyogenes hämolyticus und 2 Pneumokokkenstämme röteten die Salicinbarsiekownährsösung nur in geringem Maße, 2 enterokokkenähnliche hämolytische Streptokokken stärker. Wahrscheinlich wird Salicin hydrolysiert zu dem aromatischen Alkohol Saligenin und Traubenzucker nach folgender chemischen Formel:

$$C_{13}H_{18}O_7 + H_2O = C_6H_4OH\,.\,CH_2OH + C_6H_{12}O_6$$

Traubenzucker wird zu Milchsäure vergoren.

Schwerer als Salicin läßt sich das Glukosid Aeskulin in den aromatischen Alkohol Aeskuletin und Traubenzucker hydrolysieren nach der Formel:

$$C_{15}O_{16}H_9 + H_2O = C_9H_6O_4 + C_6H_{12}O_6$$

Nur die Fäulnisstreptokokken, nämlich die beiden anhämolytischen Enterokokken, 2 enterokokkenähnliche hämolytische

Streptokokken, 1 aus mischinfiziertem Gewebe isolierter Viridans- und ein solcher Pneumokokkenstamm, bauten Aeskulin ab. Der Nachweis der Spaltungsprodukte des Aekulins mit Eisensalzen nach Harrisson und Vanderleck ist empfindlicher als die Bestimmung der gebildeten Säure mit Lackmustinktur.

Die Säurebildung aus Hexiten wurde immer zusammen mit der Fähigkeit, Glukoside zu vergären, angetroffen. Beide Glukoside sind aromatische Alkohole, die an die ungesättigte Hydroxylgruppe der Glukose gebunden sind. Salicin ist leicht vergärbar, Mannit und Sorbit schwer. Das Spaltungsvermögen für Mannit und Sorbit ist, obwohl nur Fäulnisstreptokokken eigen, nicht streng an einen bestimmten Streptokokkentypus gebunden. Nicht immer abhängig vom Phänotypus und durch das Wachstum auf faulenden tierischen und pflanzlichen Produkten gefördert, ist das Aeskulinspaltungsvermögen. Der Ausgangsnährboden für Enterokokken und enterokokkenähnliche Streptokokken ist wahrscheinlich ein Nährmedium, in dem sich Fäulnisvorgänge abspielen, sei es im Faeces, sei es im Urin eines Cystopyelitiskranken oder in mischinfiziertem Gewebe. Streptokokken lernen es, im Kampf ums Dasein sich auch den Gärungsprodukten anderer Fäulnisbakterien wie Bakterium proteus vulgare, Bacillus prodigiosus, Bacillus alkaligenes, Bacillus putrificus, Bakterium coli oder anderer Bakterien anzupassen. Fette werden unter der Einwirkung von Fäulnisbakterien in Fettsäuren und Glycerin aufgespalten. Der 3-wertige Alkohol Glycerin ähnelt in der Struktur den 6-wertigen Alkoholen Mannit und Sorbit, was auch die biochemischen Reaktionen der Fäulnisstreptokokken bezeugen. Nach den Untersuchungen von Salomon wurde die Säurebildung aus Mannit und Sorbit zusammen mit der Fähigkeit, Glycerin zu vergären, angetroffen. Eiweiße werden im Faeces unter tryptischen körpereigenen und bakteriellen Einwirkungen, in mischinfiziertem nekrotischen Gewebe unter bakteriellem Einfluß in Amine, Aminosäuren, aromatische Säuren, Fettsäuren, Alkohole und Schwefel- und Phosphorverbindungen gespalten. Die Streptokokken, die in den Darminhalt oder auf faulendes Gewebe verschlagen werden, bauen gegenüber den mannigfaltigen Fäulnisprodukten ihre hydrolitischen, oxydierenden und reduzierenden Fähigkeiten besser aus. Unter den faulenden Eiweiß- und Fettabbauprodukten sind auch solche Verbindungen, die zur endgültigen Spaltung dieselben Fermente und dieselbe Energie erfordern, wie Aeskulin, Mannit und Sorbit. So fand ich, daß 2 anhämolytische Enterokokkenstämme, die aus Faeces und mischinfizier-

tem Urin isoliert wurden, Mannit, Sorbit und Aeskulin intensiv spalteten. Ein Pneumokokkenstamm, den ich aus eitrig-faulem Exsudat der Pleurahöhle züchtete, vergor, da er säurempfindlicher als anhämolytische Enterokokken war, Mannit, Sorbit und Aeskulin weniger stark. Ein Viridansstamm, der aus feuchtnekrotischem Lungengewebe stammte, zerlegte Salicin und Aeskulin mit starker Säurebildung. Zwei aus der Milz abgeimpfte hämolytische Streptokokken, bei denen sich eine Beziehung zu faulendem Gewebe nicht sicher fesstellen ließ, bauten Aeskulin in geringerem Maße ab. So verschieden die Streptokokkentypen, die Mannit, Sorbit und Aeskulin oder Aeskulin allein zu spalten vermochten, bei flüchtiger Betrachtung auch zu sein schienen, so zeigten sie doch alle noch andere enterokokkenähnliche Merkmale. Von den beiden aeskulinspaltenden hämolytischen Streptokokken zeichnete sich einer im Gegensatz zu den meisten hämolytischen Streptokokken durch einen intensiven unangenehmen Geruch aus, der andere durch ein stärkeres Säurebildungsvermögen gegenüber Monosacchariden, Saccharose und Maltose und durch sein üppiges und anspruchsloses Wachstum (nach vielen Blutagarpassagen stellte sich eine größere Säureempfindlichkeit und eine bessere hämopeptische Fähigkeit ein). Der aeskulinspaltende Viridansstamm vermochte ebenso wie die beiden anhämolytischen Enterokokken Raffinose nicht zu vergären (alle anderen Viridansstämme bildeten aus Raffinose Säure). Ein Pneumokokkenstamm, der Hexite und Aeskulin angriff, gedieh besser als die anderen Pneumokokken in autoklavierten Nährmedien.

Die zahlreichen aeskulinspaltenden Streptokokkenstämme sind Zwischentypen zu dem staphylokokkenähnlichen anhämolytischen Enterokokkus. Die Beschaffenheit des Standorts hindert sie, sich vollkommen zum Enterokokkus umzuwandeln. Im Faeces, wo sich eigentliche Fäulnisvorgänge unter Abwesenheit von Sauerstoff abspielen, herrschen andere Bedingungen wie in nekrotischem Lungengewebe, in mischinfiziertem Empyemeiter oder in ulcerierten Tonsillen und peritonsillärem Gewebe, wo noch teilweise Oxydationsprozesse walten und bakterizide Gegenkräfte des Makroorganismus wirken. Nach meinem Dafürhalten formt allein die Umwelt den Phänotypus der Streptokokken. Hauptsächlich der letzte, jedoch auch die vorhergehenden Standorte (unter Berücksichtigung natürlicher Lebensverhältnisse) fördern das Erscheinungsbild und bestimmte Leistungen der Keime. Der Streptokokkus verliert erworbene und baut neue Fähigkeiten nur unter dem Zwange der Umwelts-

einflüsse aus. Im Kampf ums Dasein kann nur das unter den gegebenen Verhältnissen Zweckmäßigste Fortdauer erringen. Unter natürlichen Lebensbedingungen, im Wettbewerb mit anderen Organismen und unter dem Mangel an optimalen Nährstoffen erweitern die Streptokokken ihre genetisch bedingten Eigenschaften so, daß sie sich den Umweltsverhältnissen am besten anpassen. Künstliche sterile Nährmedien, die den Streptokokkentypen optimale Lebensbedingungen geben, bewirken nur sehr selten eine weitgehende Abänderung der erworbenen Fähigkeiten.

Ich möchte an dieser Stelle auf die Versuche von Großmann[7]) hinweisen. Großmann gelang es, in eiweißreichen, flüssigen Nährmedien Pneumokokken durch das Zusammenleben mit Bazillus alkaligenes in Viridansstreptokokken umzuwandeln, Viridansstreptokokken unter denselben Versuchsbedingungen in enterokokkenähnliche Streptokokken.

Schließlich prüfte ich die Streptokokkenstämme auf ihr Hippursäurespaltungsvermögen nach den Angaben von Klimmer und Haupt (vgl. Seite 35). Alle auf die Hippursäurenährbrühe überimpften Stämme zeigten, obwohl sie gut gediehen, keine intensive Benzoesäureabspaltung nach 8-tägiger Bebrütung. Auf Zusatz von 0,5 ccm einer 50-prozentigen Schwefelsäure zu 2 ccm Kulturflüssigkeit bildete sich kein kristallinischer Niederschlag von Benzoesäure. Auf Spuren von Benzoesäure wurde die Kulturflüssigkeit nicht untersucht (durch Ausziehen der Benzoesäure mit Petroläther, Lösung der Benzoesäure in verdünntem Ammoniak. Auf Zusatz von Eisenchlorid fällt ein fleischfarbener Niederschlag aus).

Das Spaltungsvermögen gegenüber Kohlehydraten, Glukosiden und Alkoholen und die Menge der gebildeten Säure geben meistens Aufschluß über die Typenzugehörigkeit der Streptokokkenstämme. Wir dürfen uns jedoch nicht vorstellen, daß die Vergärung der Kohlehydrate und kohlehydratähnlicher Verbindungen (Glukoside, Alkohole) an ein für jedes einzelne Kohlehydrat besonderes Ferment gebunden ist. Es sind bisher auch noch keine Laktasen, Maltasen, Raffinasen, Aeskulinasen, Sorbitasen usw. isoliert worden, die nur spezifisch eine Verbindung angreifen. Alle Kohlehydrate, Glukoside und Alkohole (wahrscheinlich auch Eiweiße), die vergärbar sind, werden durch die gleichen Streptokokkenenzyme unter Mitwirkung der lebenden Zelle in Säuren und andere Restprodukte gespalten. Die

7) Großmann: Zbl. Bakt. I Org. 132, 40 (1934).

Enzyme besitzen hydrolytische, reduzierende und oxydierende Eigenschaften. Sie spalten molekulares Wasser in H- und OH-Ionen auf, aktiveren Wasserstoff und wahrscheinlich auch Sauerstoff. Polysaccharide werden unter Einwirkung der Enzyme ebenso wie unter Säurewirkung oder Erhitzen der wässerigen Lösungen (Dissoziation) in Monosaccharide hydrolisiert. Bei der Monosaccharidvergärung tritt höchstwahrscheinlich das Methylglyoxal $CH_3CO \cdot CHO$ als Zwischenprodukt auf, das sich unter dem Einfluß der Fermente, unter gleichzeitiger Reduktion seiner Ketongruppe und Oxydation seiner Aldehydgruppe, in Milchsäure zersetzt (Cannizzarosche Reaktion):

$$CH_3 \cdot CO \cdot CHO + H_2O = CH_3 \cdot CHOH \cdot COOH$$

Durch chemische Analysen wurde festgestellt, daß Streptokokken Kohlehydrate vorwiegend zu Milchsäure vergären. Die Unterschiede der Streptokokkentypen in der Kohlehydratspaltung sind wahrscheinlich weniger auf die Beschaffenheit des Enzyms zurückzuführen, sondern auf die Energie, mit der Enzym und lebende Zelle das Kohlehydrat angreifen. Der Streptokokkus lernt es, sich vollkommen dem neuen Milieu anzupassen und baut Eigenschaften, die ihm angeboren sind, im Kampf ums Dasein weiter aus.

Ueber die reduzierenden Eigenschaften der Streptokokken.

Differentialdiagnostisch spielt neben dem Nachweis des Kohlehydratspaltungsvermögens (Säurebildung) mit Hilfe eines Säuren - Basenindikators die Bestimmung dehydrierender Leistungen eine Rolle. Die Untersuchungen von Wieland zeigen, daß die dehydrierenden Leistungen der Bakterien nicht neben dem eigentlichen Vergärungsprozeß einherlaufen, sondern selbst zur Vergärung der Nährstoffe unumgänglich notwendig sind. Die dehydrierenden Wirkungen sind Teilprozesse der Spaltung von Kohlehydraten, Glukosiden, Alkoholen, Fetten, organischen Säuren, Proteinen und Animosäuren. Während man früher annahm, daß ein Aldehyd durch direkte Aufnahme von einem Atom Sauerstoff oxydiert wird,

$$R \cdot CHO + O = R \cdot COOH$$

vertritt Wieland die Auffassung, daß der Aldehyd zunächst Wasser anlagert und daß dieses Additionsprodukt Wasserstoff abspaltet (dehydriert wird), wenn Substanzen zugegen sind, die

sich mit dem Wasserstoff verbinden können (Wasserstoffacceptoren) nach der chemischen Gleichung

$$R . CHO + H_2O = R . CH(OH)_2$$
$$R . CH(OH)_2 = R . COOH + H_2 .$$

Schüttelt man eine wässerige Aldehydlösung bei Ausschluß von Luftsauerstoff mit Palladiumschwarz, so bildet sich in geringer Menge die entsprechende Säure und Palladiumwasserstoff. Ebenso können auch Alkohole nicht nur durch direkte Verbindung mit Sauerstoffatomen, sondern durch Anlagerung von Wasser und Abspaltung von Wasserstoff mittels geeigneter Katalysatoren oxydiert werden, z. B. wird Aethylalkohol in Acetaldehyd und Wasserstoff zerlegt nach der Formel

$$C_2H_5 . OH = CH_3 . CHO + H_2 .$$

Für den Stoffwechselumsatz der Zelle ist die Dehydrierung von großer Bedeutung. Wieland erkannte als Erster, daß die Oxydation des Aethylalkohols zu Essigsäure unter der Einwirkung von Essigsäurebakterien durch einen den Bakterien innewohnenden, nicht an den Lebensprozeß gebundenen Katalysator, die Dehydrase, bedingt ist. Die Dehydrasen kommen sowohl bei aeroben als auch anaeroben Bakterien vor. Bei anaeroben oder falkultativ anaeroben Bakterien (Streptokokken) dürfen wir die Dehydrasen als wichtigste Vermittler für die Atmung, den Stoffwechsel- und Energieumsatz der Zellen ansehen. Wielands Entdeckung der Dehydrasen bezog sich nur auf Alkohle und Aldehyde. Durch weitere Versuche auf diesem Gebiete nimmt man an, daß die Aufspaltung sämtlicher garfähiger Substanzen mit durch die Dehydrasen bedingt sind. Die Dehydrasen wirken oxydierend, reduzierend und oxydoreduzierend. Die oxydoreduzierenden Leistungen erstrecken sich vor allen Dingen auf die Aldehyde, die unter Aufnahme von einem Molekül Wasser gleichzeitig zu Alkohol reduziert und zu Säure oxydiert werden (Cannizzarosche Reaktion) nach folgender Gleichung: $2\ R.CHO + H_2O = R.COOH + R . CH_2OH$. Aber auch ein Ketoaldehyd kann unter gleichzeitiger Reduktion seiner Ketongruppe und Oxydation seiner Aldehydgruppe in eine organische Säure verwandelt werden:

$$R . CO . CHO + H_2O = R . CHOH . COOH .$$

Bis jetzt ist es noch nicht gelungen, Dehydrogenasen zu isolieren. Das Arbeiten mit Dehydrogenasen muß sich auf die

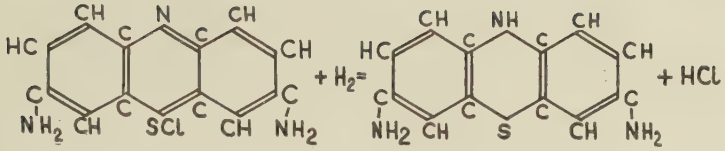
Feststellung der Veränderung der Substrate, hauptsächlich auf die Bestimmung des aktivierten Wasserstoffes beschränken.

Die Dehydrasen der Streptokokken werden von den lebenden Zellen erzeugt und haften fest an diesen Zellen; ihre Wirkung ist aber nicht unbedingt an den Lebensprozeß als solchen gebunden, sondern wird durch die lebende Zelle gesteuert. Die Menge des gebildeten Wasserstoffes ist abhängig:

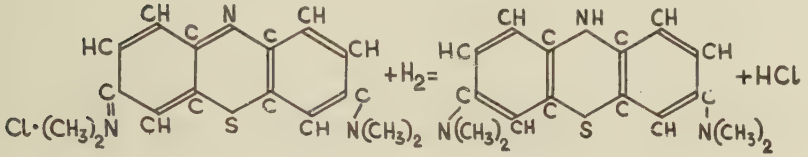
1. Von dem zu vergärenden Substrat (die Waserstoffaktivierung ist nicht proportional dem Spaltungsvermögen).
2. Von der Menge der Dehydrasen (von der Zahl der Streptokokken und der an einen einzelnen Keim gebundenen Dehydrasemenge).
3. Von der Leistung der Dehydrase.
4. Von dem Alter der Keime (junge Keime sind aktiver als alte)
5. Von den Milieubedingungen (pH nud Temperatur).
6. Von dem Vorhandensein fördernder oder hemmender Stoffe.

Nach den Untersuchungen von A. Rejch sind die Reduktionszeiten in gewissen Grenzen unabhängig von den Konzentrationen des Wasserstoffacceptors (Methylenblau) und des Wasserstoffdonators (Maltose); nur starke Konzentrationen von Methylenblau wirken bakterizid, sehr verdünnte Maltoselösungen zeigen keine Entfärbung.

Die natürlichen Waserstoffacceptoren, die bei der Gärung in Kraft treten, wie z. B. ungesättigte Fettsäuren oder Verbindungen, die solche Säuren enthalten (Lecithine) und Sauerstoff, können auch durch abiologische wasserstoffaffine Stoffe zurückgedrängt werden. Zur Messung des aktivierten Wasserstoffes bedient man sich der Reduktions-Oxydationsindikatoren, wässeriger Farbstofflösungen, die unter Aufnahme von Wasserstoff Farbänderung oder vollständige Entfärbung zeigen, durch Luftsauerstoff jedoch sofort wieder zur Ausgangsfarbe reoxydiert werden. Ich verwandte Thionin, Methylenblau, Toluidinblau, Janusgrün und Lackmusfarbstoff. Chemisch verhalten sich diese Farbstoffe wie die Salze starker Basen (Säuren). Durch die Einwirkung aktivierten Wasserstoffes wird der Säurerest gebunden und die zur Farbstoffbildung beitragende chromophore Gruppe durch Anlagerung von Wasserstoff unwirksam, oder sie ändert ihre Farbe. Thionin und Methylenblau werden nach folgender chemischen Gleichung reduziert:



Thionin Leukothionin



Methylenblau Leukomethylenblau

Zur Bestimmung der reduzierenden Leistungen der Streptokokken muß eine Reoxydation des aktivierten Wasserstoffes durch den Luftsauerstoff verhindert werden.

In Vorversuchen prüfte ich das Reduktionsvermögen verschiedener Streptokokkenstämme in Nährlösungen aus 1% Caseinnatrium, 0,5% Kochsalz und 1% Laktose bzw. Raffinose. Als Wasserstoffacceptoren dienten Mehtylenblau, Thionin, Toluidinblau und Janusgrün in Verdünnungen 1 : 32 000. Zur Verhütung der Reoxydation durch Luftsauerstoff wurden die Kulturen im Reagenzröhrchen mit Paraffinöl überschichtet. Die Ergebnisse waren unbefriedigend. Nach 24—72-stündiger Bebrütung wurden die Farbstoffindikatoren nur teilweise in der Kuppe des Röhrchens entfärbt, oft zeigte sich überhaupt keine Reaktion.

In einer anderen Versuchsanordnung verwandte ich eine Nährlösung aus Rindfleischbrühe und 5%Wittepepton und als Wasserstoffdonatoren 6% Traubenzucker bzw. 6% Laktose oder 3% lösliche Stärke. Nach reichlicher Einsaat von Streptokokken und 24-stündiger Bebrütung wurden eine Messerspitze Calciumcarbonat zur Neutralisierung der gebildeten Säuren und eine wässerige Lösung von Methylenblau, Thionin, Toluidinblau oder Janusgrün unter sterilen Bedingungen zugesetzt.

Von den beiden anhämolytischen Enterokokken wurden die Farbstoffe innerhalb weniger Minuten auch bei Zutritt von Luftsauerstoff entfärbt. Ein weniger starkes Reduktionsvermögen zeigte der Streptokokkus pyogenes hämolyticus, während der Streptokokkus viridans in der Mitte stand.

Ein einfacher und zweckmäßiger Nährboden zur Prüfung der Reduktionsfähigkeit der Streptokokkenstämme ist Voll-

renden Eigenschaften der Streptokokken zweckmäßig in Glasröhrchen, die evakuiert werden können. Thunberg führte diese Vakuumröhrchen in die biologische Arbeitsmethodik ein. Die Thunbergröhrchen bestehen aus einem zugeschmolzenen Glasrohr, das am einen Ende offen ist. Diese Oeffnung kann mit einem konisch zugeschliffenen Glasstöpsel gut abgeschlossen werden. Der Glasstöpsel trägt in etwa halber Höhe eine im Durchmesser 2—3 mm große Oeffnung. Am Rohr ist in entsprechender Höhe ein Seitenrohr angebracht. Bei bestimmter Stellung des Stöpsels steht die Flüssigkeit mit der Außenluft in Verbindung. Durch Drehen des Stöpsels kann die Oeffnung gesperrt werden. Um das Eindringen von Luft nach dem Evakuieren zu verhindern und eine bessere Drehbewegung des Stöpsels in der Oeffnung des Glasröhrchens zu ermöglichen, wird der Stöpsel mit Hahnenfett eingeschmiert. Eine Wasserstrahlpumpe mit dickwandigem Schlauch evakuiert das Thunbergröhrchen.

Nachdem Wieland in seinen klassischen Versuchen die oxydoreduzierenden Leistungen der Essigsäurebakterien bestimmte, stellten viele Forscher die dehydrierenden Wirkungen anderer Bakterien und Zellen fest. Unter Anleitung von Herrn Professor Dr. Ehrismann prüfte A. Rejch[8]) die dehydrierenden Eigenschaften zweier Streptokokkenstämme. Die Streptokokken wurden in Nährbrühe 24 Stunden bebrütet, dann in mit Phosphat gepufferter physiologischer Kochsalzlösung gewaschen und darin aufgeschwemmt. Die Zahl der Bakterien wurde mit dem Moll'schen Trübungsmesser bestimmt. Als Wasserstoffdonatoren verwendete Rejch verschiedene Substrate in molekularen Konzentrationen von 0,01—0,1 mol (die Substratkonzentrationen sind in bestimmten Grenzen ohne Einfluß auf das Ergebnis des Versuchs). Als Wasserstoffacceptor diente eine Methylenblaukonzentration von m/10000 Donator, Acceptor und Bakteriengemisch wurden zu je gleichen Teilen zusammengemischt und die über der Flüssigkeit befindliche Luft mit der Wasserstrahlpumpe evakuiert. Danach wird das Thunbergröhrchen in ein auf 37 Grad geheiztes Wasserbad gebracht und die Zeit von der Evakuation bis zur vollständigen Entfärbung des Indikators abgelesen. Die Zeitspanne bis zur Reduktion des Methylenblaues ist indirekt proportional der aktivierten Wasserstoffmenge.

A. Rejch untersuchte so in ausgezeichneter Weise die dehydrierenden Fermentleistungen zweier Streptokokken-

8) Berliner Dr.-Dissertation 1935.

stämme gegenüber verschiedenen Substraten. Jedoch wird die Wirkung der Dehydrase auch durch den Lebensprozeß als solchen beeinflußt. Durch Abzentrifugieren, Waschen und Aufschwemmung in physiologischer Kochsalzlösung werden die für den Stoffwechsel der Streptokokken notwendigen Eiweißstoffe bis auf minimale Mengen entfernt. Die Lebensbedingungen der Streptokokken sind beeinträchtigt, die Vitalität ist herabgesetzt.

Vergleichsweise unter Außerachtlassung der Bakterienzahl und unter Verwendung eines optimalen Nährmedius prüfte ich die oxydoreduzierenden Fähigkeiten der Streptokokken gegenüber Traubenzucker, Laktose und löslicher Stärke nach der Thunbergmethode. Als Wasserstoffacceptoren dienten Methylenblau, Thionin, Toluidinblau und Janusgrün in Verdünnungen 1 : 32000. Die Grundlösung bestand aus fettfreier Rindfleischbrühe und 5% Wittepepton. Der aktivierte Wasserstoff wurde bestimmt:

1. Nur in der Grundlösung.
2. In der Grundlösung mit einem Zusatz von 6% Traubenzucker.
3. In der Grundlösung mit einemZusatz von 6% Laktose.
4. In der Grundlösung mit einem Zusatz von 3% löslicher Stärke.

Die Lösungen wurden auf die gleiche Wasserstoffionenkonzentration (p^H — 7,4) eingestellt, zu je 7 ccm in Röhrchen abgefüllt und sterilisiert. Nach Uebertragung der Streptokokkenstämme auf die verschiedenen Lösungen ließ ich die Keime 12 bis höchstens 48 Stunden bei 37 Grad Celsius wachsen und goß die Kulturen unter möglichst sterilen Bedingungen in sterilisierte Thunbergröhrchen. Als Indikator und Wasserstoffacceptor wurde 1 ccm der Farblösung in Verdünnung 1 : 4000 zugefügt. In einer Versuchsreihe setzte ich zu den Kulturen eine Messerspitze steriles Calciumcarbonat, um die gebildete Säure, die die Wasserstoffaktivierung hemmt, zu neutralisieren. Die über der Kulturflüssigkeit befindliche Luft wurde mit der Wasserstrahlpumpe abgesogen, die Röhrchen in ein Wasserbad von 37 Grad Celsius gebracht und die Zeitspanne von erfolgter Evakuation bis zum vollständigen Farbumschlag abgelesen. Die von mir ermittelten Werte können jedoch nur als Anhaltspunkte für die dehydrierenden Eigenschaften der Streptokokkentypen dienen. Der Nachweis der absoluten Reduktionsoxydationsleistung des Streptokokkenstammes ist in hohem Maße abhängig von Zahl und Alter der Streptokokken und von der Art des Substrates. In meinen Versuchen wurde die Zahl

der Streptokokken nicht bestimmt, das Alter schwankte zwischen 12 und 48 Stunden und anstatt eines einzelnen Substrates verwandte ich ein Substratgemisch (Rindfleischbrühe enthält geringe Mengen Kohlehydrate). Da die Gleichung mehrere Unbekannte enthält, ist die oxydoreduzierende Leistung eines Steptokokkenstammes nicht zu bestimmen. Die Versuche geben jedoch in geringem Maße Aufschluß über den Dehydrierungsprozeß als solchen, und die Ergebnisse sind vergleichsweise für die Differentialdiagnose der Streptokokkentypen nicht ohne Bedeutung.

Das Dehydrierungsvermögen sinkt mit dem Alter der Kultur. Wachstumsintensität und Dehydrasewirkung erreichen ihren Höhepunkt in einem guten Nährmedium innerhalb 10- bis 24-stündiger Bebrütungszeit. Nach 48-stündiger und längerer Bebrütungszeit ist das Nährmedium mit Stoffwechselprodukten, besonders Säuren, überschwemmt, die Zahl der Streptokokken auf ein Maximum gestiegen, so daß die Keime, um nicht unterzugehen, den Stoffwechselumsatz auf das Allernotwendigste beschränken müssen.

Vergleichen wir die Reduktionsgeschwindigkeiten in Traubenzucker-, Laktose-, Stärke- und Peptonnährbrühe (Rindfleischbrühe + 5% Wittepepton), so erfolgt der Farbumschlag in Stärkenährlösungen am raschesten. Die längsten Reduktionszeiten benötigten die Streptokokken in Peptonnährbrühe, während Laktose- und Traubenzuckernährbrühe — Laktose etwas wirksamer als Traubenzucker — als Wasserstoffdonatoren in der Mitte standen. Der Ablauf der Reaktionen wurde jedoch besonders in 48-stündigen und älteren Traubenzucker- und Laktosekulturen stark verzögert, was teilweise auf die Säurebildung zurückzuführen ist. In Kulturen von hoher Wasserstoffionenkonzentration werden die Dehydrasen inaktiviert. Sezt man kurz vor der Prüfung auf die dehydrierenden Leistungen der Streptokokken Calciumcarbonat zu den Traubenzucker- und Laktosekulturen, so wird die gebildete Säure neutralisiert; die stark kohlehydratspaltenden Viridansstämme und anhämolytischen Enterokokken reduzierten in Traubenzucker- und Laktosenährlösungen, denen Calciumkarbonat zugesetzt wurde, die Farbstoffe rascher als in calciumcarbonatfreien Nährlösungen, während die Wasserstoffaktivierung in Kulturen hämolytischer Streptokokken nicht oder nur in geringem Maße durch einen Zusatz von Calciumcarbonat gefördert wurden. Da das Reduktionsvermögen der Streptokokken in Peptonnährbrühe (Rindfleischbrühe + 5% Wittepepton) ebenfalls mit dem Alter der

Kultur stark abnimmt, müssen wir auch den Eiweißabbauprodukten einen hemmenden Einfluß zuschreiben. Zweifellos wirken aber nicht nur die Stoffwechselprodukte dehydrierungshemmend, sondern auch die Keime als solche verlieren im Alter ihre Aktivität.

Ueberblickt man die in den nachfolgenden Tabellen angeführten Ergebnisse, so erkennt man folgendes: Von allen Streptokokkentypen zeigten die beiden anhämolytischen Enterokokken die stärkste Reduktionsfähigkeit. Die aktivierte Wasserstoffmenge war so groß, daß die den Traubenzucker-, Milchzucker- und Stärkenährlösungen zugesetzten Wasserstoffacceptoren unter einer Sauerstoffspannung von etwa 150 mm Quecksilber (Atmosphäre) innerhalb weniger Minuten reduziert wurden. Der unempfindliche Redoxindikator Janusgrün schlug unter der Einwirkung der beiden anhämolytischen Enterokokken nicht nur in rot um, sondern wurde nach einer etwas längeren Zeitspanne vollkommen entfärbt. In Traubenzucker-, Laktose- und Stärkenährlösungen benötigten Streptokokkus intermedius und Streptokokkus viridans mittlere Reduktionszeiten, während Peptonnährbrühe von den meisten Viridansstreptokokken nur sehr langsam dehydriert wurde. Gegenüber den Kohlehydratnährmedien läßt der Streptokokkus pyogenes hämolyticus das geringste Reduktionsvermögen erkennen. Bessere Ergebnisse werden erzielt, indem man den Kulturen $CaCO_3$ zusetzt; die starken oxydoreduzierenden Leistungen der anhämolytischen Enterokokken und Viridansstreptokokken werden abgeschwächt durch die hohe Wasserstoffionenkonzentration ihrer Kulturen. Jedoch ist hervorzuheben, daß es zahlreiche Uebergänge gibt, nicht nur beim Vergleich verschiedener Stämme desselben Typus miteinander, sondern auch ein und derselbe Stamm kann sein Reduktionsvermögen, je nach seiner augenblicklichen Konstitution ändern.

Um den Einfluß des Eiweißes auf das Reduktionsvermögen der Streptokokken zu demonstrieren, möchte ich einige Ergebnisse von A. R e j c h vergleichsweise anführen. Rejch ermittelte in einer konzentrierten wässerigen Stärkelösung, die mit einer (peptonarmen) Aufschwemmung hämolytischer Streptokokken zusammengebracht wurde, etwa 35 Minuten bis zur Entfärbung des zugefügten Wasserstoffacceptors (Methylenblau. Ich prüfte 20 hämolytische Streptokokken, die in einer Stärkepeptonnährbrühe (Rindfleischbrühe, 5% Wittepepton und 3% Stärke) nur 5—10 Minuten benötigten, um Methylenblau zu entfärben. In reiner Peptonnährbrühe betrugen die Reduktions-

zeiten etwa 15—30 Minuten. Wahrscheinlich fördert Eiweiß die Vergärbarkeit löslicher Stärke. Da die Dehydrierung ein Teilprozeß der Kohlehydratspaltung ist, müßten wir annehmen, daß diejenigen Kohlehydrate, die besonders intensiv vergoren werden, auch den meisten Wasserstoff aktivieren. Ich konnte jedoch keine Parallelität zwischen Säurebildungs- und Reduktionsvermögen feststellen. In eiweißhaltigen Nährlösungen wurde unter der Einwirkung von Streptokokken aus Stärke meistens geringe Mengen Säure gebildet, aber viel Wasserstoff aktiviert, wo hingegen Traubenzucker stark vergoren, aber im allgemeinen schwächer dehydriert wurde. Wie ist das zu erklären? Vier Möglichkeiten kommen in Betracht:

1. Durch die intensive Säurebildung in Traubenzuckerkulturen werden die dehydrierenden Funktionen der Streptokokken irreversibel geschädigt.

2. Unter anaeroben Bedingungen werden Stärkenährlösungen besser als Traubenzuckernährlösungen in Säuren aufgespalten. (Ich prüfte das Kohlehydratspaltungsvermögen nur unter aeroben Bedingungen und fand, daß Traubenzucker bedeutend besser als Stärke vergoren wird.)

3. Durch Verwendung hyper- bzw. hypotonischer Nährlösungen wurde die Reduktionsfähigkeit der Streptokokkenstämme eingeschränkt. (Da R e j c h in seinen Versuchen feststellte, daß die Substratkonzentrationen in bestimmten Grenzen ohne Einfluß auf die Reduktionszeiten sei, prüfte ich nicht systematisch Nährlösungen durch, die den gleichen, einen höheren oder niedrigeren osmotischen Druck als Blut hatten.)

4. Die letzte Möglichkeit ist wahrscheinlicher. Die Stärke ist nicht direkt als Kohlenstoffquelle und Energiespender für die Streptokokken verwertbar. Höchstwahrscheinlich muß der Streptokokkus die unlösliche bzw. schwer lösliche Stärke in löslichen Traubenzucker hydrolysieren, um sie für seine Zwecke nutzbar zu machen. Wir müssen also die intensive Wasserstoffaktivierung in Stärkenährlösungen teilweise auf den Hydrolysationsprozeß zurückführen.

Die fermentative Hydrolysation wässeriger Stärkeaufschwemmungen ähnelt dem chemisch abiologischen Zerfall des Stärkemoleküls in Traubenzucker unter Aufnahme von Wasser, sei es durch Kochen mit verdünnten Säuren oder durch die Einwirkung sehr hoher Temperaturen. Wird wässerige Stärkeaufschwemmung in einem geschlossenen Gefäß sehr stark erhitzt, so verwandelt sich die Flüssigkeit in Dampf. Unter weiterer Wärmeaufnahme dissoziieren die Wassermoleküle in

H- nud OH-Ionen und trennen sich schließlich in gasförmigen Wasserstoff und Sauerstoff. Die einzelnen Atomgruppen des Stärkemoleküls geraten ebenfalls unter Temperaturerhöhung in Bewegung. Das Stärkemolekül ändert seinen stabilen molekularen Charakter und nimmt H- und OH-Ionen auf unter Abwandlung in Traubenzucker. Setzt man zu wässerigen Stärkeaufschwemmungen geringe Mengen Säure, so zerfällt die angesäuerte Stärkeaufschwemmung schon durch Kochen in Traubenzucker. Die Säure wirkt während des Verlaufes der Hydrolysation als Katalysator und bleibt unverändert. Auch die fermentative Aufspaltung des großen Stärkemoleküls in das kleine Traubenzuckermolekül wird erst ermöglicht durch die Dissoziation des Wassers. Unter der Einwirkung von Streptokokken wird molekulares Wasser in Gegenwart von Stärke in H- und OH-Ionen zerlegt. Ein Teil des aktivierten Wassers verbindet sich mit dem aktiverten Stärkemolekül zu Traubenzucker nach der chemischen Formel

$$(C_6H_{10}O_5)\ n + n\ (H_2O) = n\ (C_6H_{12}O_6)\ ,$$

ein anderer Teil hydrolysiert die Redoxfarbstoffe. Methylenblau, Thionin und Toluidinblau verhalten sich wie Neutralsalze. Sie bestehen aus einem Farbbasen- und Säurerest. Durch Erhitzen ihrer wässerigen Lösungen zerfallen sie in die freie Farbbase und die freie Säure. Verdünnt man Methylenblau, Thionin oder Toluidinblau mit destilliertem Wasser 1 : 30 000, so daß noch eine deutliche Blaufärbung zu erkennen ist und sterilisiert diese Lösung in Wasserdampf bei 100—110 Grad Celsius, so entfärben sich die Farbstoffe in der Hitze, nehmen aber während des Erkaltens die Ausgangsfarbe wieder an. Die Ursache der Farbstoffreduktionen ist nicht in einer verminderten Sauerstoffspannung zu suchen, denn nach Evakuation der wässerigen Farbstofflösungen im Thunbergröhrchen erfolgte keine Entfärbung. Die Hydrolysation der wässerigen Redoxfarbstofflösungen in die freien farblosen Farbbasen und die freien Säuren ist ein sehr labiler Zustand, der nur durch dauenrde Energiezufuhr erhalten wird, sei es durch starke Temperaturerhöhung oder durch die fermentative Zerlegung bestimmter Nahrungsstoffe. Sobald die Energiezufuhr fortfällt, verbinden sich farblose freie Farbbase und freie Säure zu dem intensiv gefärbten Neutralsalz.

Was die Spaltung von Monosacchariden anbetrifft, so können uns chemische Untersuchungen weiterführen. Aus d-Glukose (Traubenzucker) und d-Fruktose (Lävulose) wurden

unter der Einwirkung von Alkalien 50% inaktive Milchsäure, 0,5—2% Ameisensäure und 40—50% mehrwertige Oxydsäure gewonnen, während Galaktose nur etwa 20% Milchsäure lieferte (Galaktose wurde nach A. Rejch viel langsamer dehydriert als Glukose und Lävulose). Läßt man Alkalien in Gegenwart eines Oxydationsmittels (Hydroperoxyd) auf Monosaccharide einwirken, so bildet sich keine Milchsäure. Aus diesem Grund wird auch für die Milchsäuregärung ein aldehydartiges leicht oxydierbares Zwischenprodukt angenommen (s. Handbuch der Biochemie).

Streptokokken vergären mit Hilfe ihrer Fermente Monosaccharide hauptsächlich zu Milchsäure und Essigsäure. Wahrscheinlich entstehen aus den intermediären Aldehyden unter Aufnahme von 1 Molekül Wasser gleichzeitig durch Reduktion Alkohole, durch Oxydation Säuren (Cannizzarosche Reaktion). Die Alkohole werden unter Aktivierung des Wasserstoffes dehydriert. Der Luftsauerstoff hindert jedoch das Auftreten freien Wasserstoffes und verbindet sich sofort mit dem aktivierten Wasserstoff zu molekularem Wasser. Unter aeroben Bedingungen ließen sich in Traubenzuckerkulturen mit Hilfe eines Gärröhrchens keine Gase auffangen. Vollständige Entfärbung der Redoxfarbstoffe trat ein, wenn eine Diffusion des Luftsauerstoffes in die Kulturen verhindert oder stark herabgesetzt wurde, sei es durch Evakuation der über den Kulturen befindlichen Luft im Thunbergröhrchen, sei es durch Ueberschichten der beimpften Nährlösungen mit Paraffinöl oder durch Verwendung solcher Nährmedien, die bei Säurebildung koagulieren (Luftsauerstoff diffundiert in Gele langsamer als in Flüssigkeiten). Stürmischer verlief der Vergärungsprozeß unter anaeroben Bedingungen. Nach der Evakuation beimpfter Traubenzucker-, Milchzucker- oder Stärkenährlösungen ließ sich im Thunbergröhrchen oft eine heftige Gasentwicklung feststellen mit rascher Entfärbung der Redoxfarbstoffe. Wahrscheinlich vergären viele Streptokokkenstämme bei Abwesenheit von Luftsauerstoff die Saccharide (Di-, Tri- und Polysaccharide werden in Monosaccharide hydrolysiert) unter Bildung von Milchsäure, Essigsäure, Kohlendioxyd und Wasserstoff nach folgender chemischen Gleichung (vgl. Neuberg: Zbl. Bakt. Orig. I).

$$2\ C_6H_{12}O_6 + H_2O = 2\ C_3H_6O_3 + 2\ CO_2 + 2\ H_2 + CH_3COOH + C_2H_5OH\ .$$

Für das Auftreten von Wasserstoff spricht das Perlen der Kultur und die gleichzeitige rasche Reduktion der Farbstoffe. Leider verabsäumte ich, die gebildeten Gase zu bestimmen. In

einigen Versuchen setzte ich vor der Evakuation zu den Kulturen Calciumcarbonat, das insofern eine fördernde Wirkung hatte, als es unter Austritt von CO_2 die für die Reduktion hemmenden Säuren als milchsaures und essigsaures Calcium neutralisierte.

Eine Rolle als Wasserstoffdonator spielt wahrscheinlich auch freie Milchsäure, der auf Grund einer Hydroxyl- und Carboxylgruppe gleichzeitig Alkohol- und Säureeigenschaften zukommen. Weit wirksamer sind die wasserlöslichen neutralen milchsauren Salze (Laktate). Laktate werden unter Aktivierung von Wasserstoff und Bildung anderer Substanzen (wie z. B. Acetat) dehydriert. In Peptonnährbrühe zeigten die meisten Streptokokken kurze Reduktionszeiten, was weniger auf die Wirksamkeit der Eiweiße als vor allen Dingen auf den Laktatgehalt der Peptonnährbrühe zurückzuführen ist. Aus Peptonnährbrühe konnte ich Fleischmilchsäure bzw. ihre Salze mit Aether ausziehen und aus dem Extrakt mit Eisenchlorid als schwerlösliches milchsaures Eisen ausfällen. Intensiver fiel diese Reaktion in bebrüteten Traubenzuckernährlösungen aus. Die reduzierenden Leistungen der Streptokokken stützen sich in Traubenzucker- und anderen gut vergärbaren kohlehydratreichen Nährmedien großenteils auf die gebildete Milchsäure, die ihrerseits wieder in andere nicht mehr zu dehydrierende Substanzen aufgespalten wird. Nach Evakuation zeigten besonders die beiden anhämolytischen Enterokokken in Traubenzucker- und Milchzuckernährmedien eine starke Gasentwicklung. Gleichzeitig wurden die zugesetzten Redoxfarbstoffe in 1—2 Minuten entfärbt. Einen Anhaltspunkt für das Reduktionsvermögen der Streptokokkentypen und der einzelnen Stämme geben die Tabellen am Schluß der Arbeit.

Ob Wasserstoff hauptsächlich bei der Aufspaltung von Monosacchariden in Milchsäure oder von Milchsäure in die Endprodukte aktiviert wird, bedarf noch eingehender Untersuchungen.

Das Verhalten gegenüber Rindergalle und Optochin.

Der Nachweis weiterer Merkmale der Streptokokkentypen stützt sich auf die verschieden starke Empfindlichkeit gegenüber schädigenden Einflüssen chemicher Art. Zur differentialdiagnostischen Abgrenzung der Pneumokokken von den Streptokokken hat sich Rindergalle bzw. taurocholsaures Natrium und Optochin als zweckmäßig erwiesen. Neufeld entdeckte

schon früh die auflösende Wirkung der Galle auf Pneumokokken. K. Meyer betont die Resistenz der Enterokokken gegenüber Galle.

Ich prüfte alle mir zur Verfügung stehenden Streptokokkenstämme in Gallebouillon aus 4% Wittepepton, 0,2% Traubenzucker, 0,5% Kochsalz und 10% sterilisierter Rindergalle. Der Trübungsgrad und Bodensatz beimpfter Gallebouillon zeigte an, wie weit der Streptokokkenstamm seine Entwicklungsfähigkeit eingebüßt hatte. Als Kontrollen dienten sterile Gallebouillon und gallenfreie T-Nährbrühe (4% Wittepepton, 0,2% Traubenzucker und 0,5% Kochsalz). Im Zweifelsfalle wurden einige Oesen der Gallekultur auf Blutagar ausgestrichen.

Sicherer und übersichtlicher gestaltet sich die Gallenempfindlichkeitsprüfung auf festem Nährboden. Ich verwandte einen Galleblutagar, bestehend aus Pferdeblutagar mit einem Zusatz von etwa 10% sterilisierter Rindergalle. Ein Vergleich zwischen Zahl und Größe der Kolonien auf Galleblutagar und auf gallefreiem Blutagar ließ den wachstumsschwächenden Einfluß der Galle auf die Streptokokkenstämme gut erkennen. In Uebereinstimmung mit den Angaben der Literatur fand ich, daß 5 Pneumokokkenstämme in ihrer Entwicklung energisch gehemmt wurden, während sich die beiden anhämolytischen Enterokokken sehr resistent gegenüber Galle verhielten. Von den hämolytischen Streptokokken und Viridansstreptokokken starben vereinzelte labile Stämme in 10proz. Gallenährmedien ab, weitaus die meisten aber wurden nur in ihrem Wachstum etwas geschwächt.

Die bakterizide Wirkung des Chininderivates Optochin auf Pneumokokken wurde zuerst von Morgenroth festgestellt. In Anlehnung an diese Entdeckung untersuchten andere Bakteriologen die Widerstandsfähigkeit der stammverwandten Streptokokken gegenüber Optochin.

Ich prüfte die Optochinempfindlichkeit der Streptokokkenstämme in einer T-Nährbrühe, welcher Optochin basicum in Konzentrationen von 1 : 5000, 1 : 10000, 1 : 40000 und 1 : 80000 zugegeben war. Die meisten Stämme des Streptokokkus pyogenes hämolyticus waren bei einer Optochinkonzentration von 1 : 10000 nicht mehr entwicklungsfähig. Die Mehrzahl der Viridansstreptokokken, 2 intermediäre Streptokokken und die beiden anhämolytischen Enterokokken vertrugen noch Optochinkonzentrationen von 1 : 5000 ohne ihre Vermehrungsfähigkeit vollkommen einzubüßen.

Uebersichtlichere Verhältnisse hat man, wenn die Optochinempfindlichkeit auf festen Nährböden untersucht wird. Ich benutzte Pferdeblutagar, dem Optochin hydrochloricum in Verdünnungen 1 : 5000 bzw. 1 : 10000 beigemischt wurde.

Die Wirksamkeit von Optochin ist nicht allein von der Optochinkonzentration, sondern auch von der Güte des Nährbodens abhängig. So wurde auf Blutagar die Wachstumsintensität des Streptokokkus pyogenes hämolyticus erst bei einer Optochinkonzentration von 1 : 5000 eingeschränkt, während in T-Nährbrühe schon eine Optochinkonzentration von 1 : 10000 die Entwicklungsfähigkeit des Streptokokkus pyogenes hämolyticus aufhob. (Optochin basicum und Optochin hydrochloricum sind in ihrer Wirksamkeit gleich.) Blut bietet dem Streptokokkus pyogenes hämolyticus bessere Wachstumsbedingungen als T-Nährbrühe. Streptokokkus viridans, Streptokokkus intermedius und Enterokokkus anhämolyticus vertrugen mit geringer Wachstumshemmung auf Blutagar Optochinkonzentrationen von 1 : 5000. Sehr energisch wirkt Optochin auf Pneumokokken. Ich ging in T-Nährbrühe bis zu einer Verdünnung von 1 : 40000 bzw. 1 : 80000 herunter, auf Blutagar bis zu einer Verdünnung von 1 : 10000, doch gedieh auch nach reichlicher Uebertragung kein Pneumokokkenstamm in den Optochinnährmedien.

Die Galle- und Optochinempfindlichkeit der einzelnen Stämme ist aus der Tabelle am Schluß der Arbeit ersichtlich.

Ueber die Arteinheit der Streptokokken-Pneumokokkengruppe.

Schon um die Jahrhundertwende hegten Kruse und Pansini die Meinung, daß Streptokokken und Pneumokokken einer gemeinsamen Wurzel entspringen. 1913 klärte der amerikanische Forscher Rosenow die engen Beziehungen zwischen Pneumokokken- und Streptokokkentypen. Es gelang ihm, Streptokokkus viridans durch Mäusepassagen in Pneumokokkus, Streptokokkus pyogenes hämolyticus durch Versetzung in andere Umgebung in Streptokokkus viridans umzuwandeln. In Deutschland wurde die Lehre von der Artverschiedenheit der Streptokokkentypen durch die Untersuchungen von Kuczynski und Wolff, Berger, Engelmann, Schnitzer, Hintze, Silberstein, Großmann u. a. erschüttert.

Die ungeheure Mannigfaltigkeit der Strepto- und Pneumokokken bietet ein ausgiebiges Beweismaterial gegen das Dogma

der Artunveränderlichkeit. Von 70 Streptokokken- und Pneumokokkenstämme, die ich systematisch zu ordnen suchte, glich kein Stamm dem anderen vollkommen in der Gestalt, in der Tiervirulenz, in dem Verhalten gegenüber Pferdeblut und Kohlehydraten oder irgendwelchen anderen Einflüssen. Selbst Aufspaltungen ein und desselben Stammes wichen nach Verlauf einiger Passagen auf Blutagar und anderen Nährmedien morphologisch und in ihren Fähigkeiten voneinander ab. Die Wirklichkeit strebt zur Auflösung in Einzelfälle.

Da die Streptokokken- und Pneumokokkenstämme einander mehr oder weniger ähneln, griffen die Bakteriologen zur Bewältigung der sonst unübersehbaren Mannigfaltigkeit der Keime zu einem Einteilungsschema. Nach bestimmten gleichen Merkmalen wurden Strepto- und Pneumokokken in Typen eingeteilt. Da die Stämme durch die Fortzüchtung auf sterilen Nährmedien ihre Erscheinungsform viele Generationen beibehielten, wachte man eifersüchtig darüber, daß die Wände, die man zwischen den Streptokokken aufgerichtet hatte, keinen Spalt bekamen oder durchsichtig wurden. Man stellte fest, daß die Streptokokken- und Pneumokokkentypen objektiv vorhandene Verwandtschaftsverhältnisse andeuten, aber die Erklärung dieser Verhältnisse leitete man nur nach genealogischer Betrachtungsweise ab. Man sah oder wollte nicht die zahlreichen Zwischen- und Uebergangsformen sehen, oder man konstruierte für diese Varietäten neue Begriffe, so daß z. B. bei der Klassifizierung der Milchsäurestreptokokken ein schlecht übersehbares Schema zugrunde gelegt wurde.

Die Anhänger von der Lehre der Artverschiedenheit der Streptokokken- und Pneumokokkentypen berücksichtigen bei ihren Untersuchungen zu wenig die natürliche Lebensweise dieser Keime, die durch Versetzung in andere Umgebung, durch Nahrungsmangel und unter dem Einfluß anderer Organismen mitten im Kampf ums Dasein stehen, denn nur die den zuständigen Lebensverhältnissen am besten entsprechenden Bakterien bleiben erhalten.

Den Strepptokokken- und Pneumokokkenstämmen, die auf künstlichen sterilen Nährmedien gezüchtet sind, fehlt der Antrieb, ihre Gestalt zu wechseln.

Die Ursache der Abänderung muß vor allen Dingen in äußeren Einwirkungen gesucht werden, auf die der Streptokokkus in bestimmter eigentümlicher Weise reagiert. Am stärksten werden solche äußere umwandelnde Umstände einwirken, wenn ein bestimmter Steptokokken- oder Pneumo-

kokkenstamm in eine völlig neue Umgebung mit sehr veränderten Lebensverhältnissen gebracht wird.

Bei den Streptokokken und Pneumokokken sind neben dem im Keimstoff liegenden Tendenzen (Merkmal: Grampositive Diplo- und Kettenkokken) auch die rein von äußeren Einflüssen erzeugten Abänderungen und Anpassungen vererbbar, und diese Streptokokken- bzw. Pneumokokkenmutationen sind nichts weiter als beginnende Typen, die, wenn sie sich unter der steten Einwirkung der Umgebung weit genug von der Stammform entfernt haben, als selbständige neue Typen gelten können. Diese neuerworbenen Eigentümlichkeiten werden jedoch nur solange in bestimmten Richtungen weitervererbt, bis sehr veränderte für diesen Streptokokken- bzw. Pneumokokkenstamm ungünstige Umweltseinflüsse dem Keim andere Gestalt und andere Fähigkeiten aufzwingen.

Die fast ubiquitäre Verbreitung der Streptokokken ist auf ihr starkes Anpassungsvermögen und ihre angeheure Vermehrungsfähigkeit zurückzuführen.

Die erlangte Zweckmäßigkeit der Streptokokken ist in allen Einzelfällen eine relative, denn ein allen Vorteilen der einen Lebensweise angepaßter Streptokokkenstamm wird in vielen Fällen für andere Verhältnisse sehr unzweckmäßig organisiert erscheinen. Nur so ist die Wesensmannigfaltigkeit der Streptokokken und Pneumokokken zu erklären.

Genealogisch sind die Streptokokken- und Pneumokokkentypen als Gabelung divergierender Zweige eines gemeinschaftlichen Stammes zu betrachten, wo der Keim unter der Wirkung der Umwelt noch jede beliebige Erscheinungsform annehmen kann, vielleicht aber in Jahrtausenden und Jahrmillionen nicht mehr so umwandlungsfähig ist und nur Gestalt und Eigenschaften die verwandtschaftlichen Beziehungen andeuten.

Die Umwelt kann jedoch nur als förderliches, nicht als bedingendes Moment für die Entstehung der Streptokokkentypen gelten. Der eigentliche Ursprung aller Streptokokken- und Pneumokokkentypen ist mit mechanistisch - atomistischen Forschungsmethoden nicht erfaßbar. Hier stehen wir vor jener unbekannten beunruhigenden Größe, die wir in weitestem Sinne „Leben" nennen.

Die Frage über die Arteinheit oder Artverschiedenheit der Strepto- und Pneumokokkentypen dürfte auf Grund folgender bakteriologischer und klinischer Untersuchungen eindeutig zugunsten des unitaristischen Gedankens gelöst sein:

Rosenow gelang es, Streptokokkus pyogenes hämolyticus auf Blutagar durch das Nebeneinanderleben mit Bazillus subtiles oder unter hoher Sauerstoffspannung in Streptokokkus viridans umzuwandeln. Nach 6—28 Tierpassagen erwarben die abgewandelten als auch frisch von Endocarditis lenta gezüchtete Viridansstreptokokken die charakteristischen Eigenschaften von Pneumokokken.

Kuczynski und Wolff stützten die Beobachtungen Rosenows über die Umwandlungsfähigkeit der Streptokokken und Pneumokokken. Viridansstreptokokken wurden weißen Mäusen injiziert und nahmen nach mehreren Tierpassagen, falls nicht die Abwehrkräfte des Makroorganismus siegten, Pneumokokkenmerkmale an. Durch Fortzucht auf künstlichen Nährmedien büßten diese zu Pneumokokken abgewandelten Viridansstreptokokken allmählich ihre neuerworbenen Eigentümlichkeiten ein. Ferner stellten die beiden Forscher Abänderungen hämolytischer Streptokokken in Viridansstreptokokken fest. Sie spritzten Mäusen geringe Mengen hämolytischer Streptokokken intraperitonaeal ein, töteten die Mäuse nach 2—8 Stunden und impften ihr Lungenblut auf Blutagar über. Neben dem Ausgangsstamm züchteten sie aus der Lunge typische Viridanskolonien. Lungen ungeimpfter Mäuse waren immer steril.

Großmann wandelte durch Fortzucht in Symbiose mit Bacillus alkaligenes Pneumokokken in Viridansstreptokokken und Viridansstreptokokken in anhämolytischen Enterokokken um.

In Uebereinstimmung mit den Beobachtungen von Rosenow und Kuczynsky und Wolff wurde die Möglichkeit der Umbildung hämolytischer Streptokokken über Viridansstreptokokken zu Pneumokokken unter ähnlichen Versuchsbedingungen auch von Berger, Engelmann, Schnitzer, Hintze, Silberstein u. a. bestätigt.

Die ausgezeichneten Untersuchungen von Luise Krottmayer-Antonie am Krankenbett brachten den Beweis, daß auch der menschliche Organismus die Fähigkeit besitzt, hämolytische Streptokokken in Viridansstreptokokken zu degradieren. Ein Patient erkrankte an einer Zystitis. Bakteriologisch ließen sich in dem steril aufgefangenen Harn hämolytische Streptokokken, im venösen Blut Viridansstreptokokken nachweisen. Der Harn wurde dauernd kontrolliert. Nach 2-monatlichem Krankheitsverlauf gelang es den Abwehrkräften des infizierten Organismus, virulente hämolytische Streptokokken in

vergrünende überzuführen. Nach weiteren 5 Monaten blieb der Harn steril. Therapeutisch wurde die Reaktion des Organismus durch Pyridium, Urotropin und Helmitol unterstützt.

Der Streptokokkus lebt hauptsächlich als harmloser Saprophyt oder seltener als virulenter Parasit auf Säugetieren aller Gattungen. Der Tierversuch würde daher der natürlichen Lebensweise des Streptokokkus oder auch Pneumokokkus am meisten Rechnung tragen. Die Untersuchungen an Tieren sind jedoch erschwert durch die große Verbreitung von Bakterien aller Art auf äußerer Haut und in ihren Atmungs- und Verdauungswegen. Außerdem muß beim Arbeiten mit Tieren immer eine Verunreinigung mit saprophytären Streptokokken in Betracht gezogen werden.

Ein Nährmedium, das dem gewebsbiologischen Verhalten des Tieres nahesteht, in dem teilweise die Zellen sogar die Trennung vom Makroorganismus überleben, ist das Vollblut.

Ich stellte mir die Aufgabe, den Einfluß von Blut auf anhämolytische Streptokokken zu untersuchen. Ich ging dabei von der Meinung aus, daß hämolytische Streptokokken ihren Entstehungsmittelpunkt im Blut hätten und glaubte durch dauernde Blutpassagen anhämolytische in hämolytische Streptokokken abwandeln zu können.

Durch zahlreiche Blutagarpassagen gelang es mir, einen hämolytischen Streptokokkenstamm mit stärkerem Kohlehydratspaltungsvermögen und schwächeren hämolytischen Fähigkeiten, als sie gewöhnlich Pyogenes Hämolyticus-Stämmen zukommen, in einen typischen Streptokokkus pyogenes hämolyticus umzuwandeln.

Um eine stärkere Abänderung zu erzielen, verwandte ich defibriniertes Pferdevollblut. Zur Prüfung der Sterilität des Blutes wurde ein Teil des Blutes mit Agar zu Blutagarplatten ausgegossen; nach kurzer Bebrütung der Blutagarplatten wuchsen verunreinigende Bakterien zu deutlich sichtbaren Kolonien aus. Weiterhin wurden mikroskopische Präparate von dem Pferdeblut angefertigt.

8 Viridansstämme, 2 Pneumokokkenstämme, die beiden anhämolytischen Enterokokken und einen Streptokokkus intermedius übertrug ich auf steriles frisches Vollblut, ließ sie 48 bis 72 Stunden bebrüten und impfte dann einige Oesen dieser Kulturen wieder auf steriles Pferdeblut über. Auf diese Weise züchtete ich die einzelnen Stämme längere Zeit in Vollblut fort. Nach jeder Passage wurde das Erscheinungsbild der Kolonien auf Blutagar geprüft.

Während anhämolytische Enterokokken, intermediäre Streptokokken und Pneumokokken in Vollblut eine relative Beständigkeit besaßen, erschienen die Kolonien des Streptokokkus viridans im Verlauf der Passagen das eine Mal üppig groß mit stärkerem Blutspaltungsvermögen (hellere Zone um die Kolonie), das andere Mal zarter. Oft wurden die Viridansstämme sogar in ihre Entwicklung gehemmt. Das Wechselspiel zwischen der Anpassungsfähigkeit des Streptokokkus viridans einerseits und der bakteriziden Kraft des Vollblutes andererseits trat deutlich in Erscheinung. Ein Zusatz von etwa 10% Traubenzucker- oder Stärkenährbrühe zu Vollblut begünstigte wohl das Wachstum der Viridansstreptokokken, Pneumokokken, anhämolytischen Enterokokken und intermediären Streptokokken, schränkte aber das Hämolysinbildungsvermögen ein.

Die anhämolytischen Streptokokken vermögen Bluteiweiß nicht in dem Maße abzubauen wie es zu ihrer optimalen Entwicklung notwendig ist. Da Nahrungsmangel sehr oft die Abänderung der Erscheinungsform begünstigt, griff ich wieder auf defibriniertes Vollblut ohne jeden Bouillonzusatz zurück.

Schließlich, nach 2 Monate langer Fortzucht in Blut, wechselten 2 Viridansstämme, die aus Mitralklappen isoliert wurden, im Verlauf einer Vollblutpassage ihr Koloniebild vollständig. Streptokokkus viridans hatte sich in Streptokokkus intermedius umgewandelt. Die beiden Mutationsformen glichen 2 aus Leichenorganen gewonnenen intermediären Streptokokken und änderten ihr Erscheinungsbild und ihre Leistungen auf Blutagar, auf Stärkeblutagar und in T-Nährbrühe im Verlauf 5-wöchentlicher Fortzucht ebensowenig als die anderen Streptokokkentypen.

Uebersichtshalber möchte ich noch einmal kurz die Merkmale des Streptokokkus intermedius erwähnen: Der Streptokokkus intermedius bildet eine Uebergangsform, die die Lücke zwischen Streptokokkus viridans und Streptokokkus pyogenes hämolyticus füllt. In dem Verhalten gegenüber Pferdeblut gleicht der Streptokokkus intermedius dem Streptokokkus pyogenes hämolyticus (auf Blutagar: Keine Vergrünung und nach 24-stündiger Bebrütung deutliche Hämolyse), während die Säureunempfindlichkeit und das gute Kohlehydratspaltungsvermögen die nahe Verwandtschaft zum Streptokokkus viridans erkennen läßt.

Eine Verunreinigung des für die Gestaltänderung der beiden Viridansstreptokokken verwendeten Pferdeblutes mit intermediären Streptokokken muß ausgeschlossen werden, denn

1. die Kontrollen ergaben steriles Blut;
2. nach Uebertragung der Mutationskulturen auf Blutagar entwickelten sich nur intermediäre Streptokokken. Hätte bloß eine Verunreinigung der beiden Viridanskulturen mit intermediären Streptokokken vorgelegen, so hätte man neben intermediären Streptokokken auch noch Viridansstreptokokken züchten müssen;
3. unter denselben Versuchsbedingungen und in demselben Blut wandelte sich ein anhämolytischer Enterokokkus in einen hämolytischen Enterokokkus um. Letzterer vermochte zum Unterschied von Streptokokkus intermedius Stärkeblutagar nicht innerhalb 24-stündiger Bebrütungszeit zu hämatinisieren, zeigte stärkere hämolytische Fähigkeiten und strömte einen intensiven unangenehmen Geruch aus. Dieser zum hämolytischen Enterokokkus abgewandelte Keim behielt ebenso wie die beiden anderen Mutationsformen im Verlauf vieler Passagen auf Blutagar und in T-Nährbrühe seine veränderten Eigenschaften bei.

Hat durch Einwirkung des Standortes eine Form und Leistung der Streptokokkenstämme Veränderung erfahren, so werden bei der Wechselbeziehung der einzelnen Fermente zueinander auch oft andere Formen und Leistungen abgeändert werden. Der anhämolytische Enterokokkus und die beiden Viridansstämme, die zu hämolytischen Streptokokken abgewandelt wurden, gewannen nicht allein stärkere hämolytische Fähigkeiten, sondern büßten gleichzeitig die für ihre Ausgangsformen typischen Merkmale (wie z. B. das intensive Kohlehydratspaltungsvermögen) ein.

Der Gestaltenwechsel in hämolytische Streptokokken erfordert höchstwahrscheinlich nicht allein eine aktive Anpassung der Keime an das Blut, sondern scheint auch in hohem Maße von der Beschaffenheit des Blutes abzuhängen. Das Blut eines Säugetieres äußert im Verlauf des Lebens nicht beständig dieselbe Wirkung gegenüber den Streptokokken. Es ist manchmal besonders arm an natürlichen Schutzstoffen, und dann tritt eine plötzliche nicht durch Uebergänge vermittelte Abänderung anhämolytischer in hämolytische (auch intermediäre) Streptokokken in Erscheinung. Diese Annahme von der Wirksamkeit bzw. Unwirksamkeit des Blutes stütze ich auf die Beobachtung, daß die 12 anhämolytischen Streptokokken im Verlauf 2-monatelanger Blutpassagen keine Abänderung erfuhren, bis sich schließlich 3 davon in einem besonders gearteten Blut (wahrschein-

lich von einem Pferd, das für Streptokokkeninfektionen besonders empfänglich war) sprungweise in hämolytische Streptokokken umwandelten. Die übrigen 9 anhämolytischen Stämme waren weniger zu Mutationen disponiert.

Einen allmählichen Wechsel in Gestalt und Leistung zeigte ein Pneumokokkenstamm. Dieser Keim tötete kurz nach der Gewinnung aus einer bronchopneumonischen Leichenlunge eine intraperitonaeal geimpfte Maus innerhalb 2 Stunden. Herz, Leber und Milz des Tieres waren mit Diplokokken übersät (die Kapselbildung war nicht ausgesprochen). Nach Uebertragung in stark verdünnte Optochinnährlösungen (1 : 5000, 1 : 10000, 1 : 40000) und in 10proz. Rindergallenbouillon ging dieser Stamm zugrunde, in autoklavierter Nährbrühe gedieh er nicht oder nur in geringem Maße, auf Blutagar autolysierten seine Kolonien schon nach mehreren Tagen und in Nährbrühe bildete er fast nur Diplokokken. Im Verlauf 3-monatelanger Fortzucht auf Blutagar, in T-Nährbrühe und in Vollblut degradierte dieser als Pneumokokkus diagnostizierte Stamm in einen Streptokokkus veridans (wahrscheinlich infolge Nahrungsmangels). Als ich den Keim zuletzt prüfte, hatte er die Virulenz gegenüber weißen Mäusen eingebüßt, schränkte in 10proz. Rindergallenbouillon und in Nährmedien, denen Optochin in Verdünnungen1 : 5000 und 1 : 10000 zugesetzt wurde, seine Entwicklung nur in geringem Maße ein und wuchs in autoklavierter Nährbrühe unter Bildung von mehrgliedrigen Streptokokkenketten. Nur eine stärkere Autolyse seiner Kolonien auf Blutagar, wie sie gewöhnlich den Viridansstreptokokken nicht zukommt, deutete die Zwischenstellung zum Pneumokokkus an.

Am stärksten werden solche äußeren umwandelnden Umstände einwirken, wenn der Streptokokkus auf seinen natürlichen Standort, nämlich bestimmte Säugetiere, übertragen wird. In den Tierversuchen richtete ich infolge mangelnder bakteriologischer Erfahrung mein Augenmerk weniger auf die Vränderlichkeit, sondern auf die Tiervirulenz der Streptokokkenstämme. Ich hatte Gelegenheit, eine Umwandlung am infizierten Kaninchen zu beobachten; die Beurteilung dieses Falles war jedoch durch unzweckmäßige Versuchsanordnung erschwert.

Einem weißen Kaninchen wurde 1/4 ccm Bouillonkultur eines Streptokokkus pyogenes hämolyticus (Nr. 24) intracutan injiziert. Nach 24 Stunden trat schon die Reaktion in Form einer markstückgroßen geröteten Schwellung ein und klang etwa nach 4 Wochen ab. Aus Sparsamkeitsgründen impfte ich dasselbe Kaninchen nach Abheilung der lokalen Entzündung

(ob noch eine Allgemeininfektion bestand, entzieht sich meiner Kenntnis) mit einem Pneumokokkenstamm (76). Innerhalb 24 Stunden erlag das Kaninchen der zweiten Infektion. Bei mikroskopischer Betrachtung von Milzblut-, Herzblut- und Leberblutausstrichen dieses Kaninchens fand ich nur im Milzblut vereinzelte grampositive bekapselte Diplokokken. Unter möglichst sterilen Bedingungen impfte ich Blut und Gewebe aus Herz, Leber und Milz auf Blutagar über und gewann überraschenderweise aus der Leber einen intermediären Streptokokkus.

Zur Erklärung dieses bakteriologischen Befundes kommen mehrere Möglichkeiten in Betracht:

1. Der dem Kaninchen einverleibte Streptokokkus pyogenes hämolyticus wandelte sich unter dem Einfluß der bakteriziden, beziehungsweise virulenzabschwächenden Kräfte des Makroorganismus in einen Streptokokkus intermedius um. Der Pneumokokkenstamm wurde injiziert, als das Kaninchen die Streptokokkeninfektion noch nicht überwunden hatte. Auf die wiederholte Injektion nahe verwandter Bakterien antwortete das Kaninchen mit einer Hypergie; es erkrankte schwerer als es bei einfachen Pneumokokkeninfektionen zu sein pflegt und ging an einer Septikämie zugrunde.

2. Der primär injizierte Streptokokkus pyogenes hämolyticus wurde durch die natürlichen Schutzstoffe des Organismus abgetötet. Der sekundär überimpfte Pneumokokkenstamm spaltete sich im Körper des Kaninchens in Pneumokokken und intermediäre Streptokokken auf und verursachte den Tod des Tieres.

3. Das Kaninchen überwandt die Einverleibung hämolytischer Streptokokken, wurde aber durch die sekundäre Pneumokokkeninfektion so geschädigt, daß sich saprophytäre anhämolytische Streptokokken in intermediäre Streptokokken umwandelten.

Ueber die Virulenz der Streptokokken und Pneumokokken.

Von klinischer und bakteriologischer Seite sind in den letzten Jahrzehnten zahlreiche Versuche zur Bestimmung der Menschenvirulenz der Streptokokken, meist ohne Berücksichtigung der Disposition des infizierten Menschen, unternommen worden. Von allen Methoden haben sich nur 2 bewährt:

1. Die Prüfung der hämolytischen Fähigkeiten der Streptokokken mit Hilfe des Schottmüllerschen Blutagars, defibrinier-

ten Vollblutes oder Blutes, das mit physiologischen Nährlösungen verdünnt wird. Der Nachweis hämolytischer Streptokokken ist für die Prognose einer Streptokokkeninfektion ernster zu werten als die Gewinnung anhämolytischer Streptokokken aus dem Krankheitsherd.

2. Die Prüfung der Tierpathogenität. Abgesehen von der individuellen Disposition des Menschen gibt auch die Bestimmung der Tiervirulenz der Streptokokken keinen absolut sicheren Aufschluß über die Menschenvirulenz.

Ebenso wie anderen Umwelteinflüssen paßt sich ein Streptokokkenstamm auch den spezifischen Abwehrkräften eines Organismus an und wirkt dann speziell gegenüber diesem Organismus pathogen; derselbe Streptokokkenstamm kann sich aber gegenüber Organismen anderer Art vollständig avirulent verhalten. Wir sprechen von einer „Spezifität der Virulenz". So brauchen mäusevirulente Stämme, falls sie einem Kaninchen einverleibt werden, nicht zu einem schweren Krankheitsverlauf oder zum Tode des Kaninchens zu führen, denn der Kaninchenorganismus reagiert auf die Streptokokken- oder Pneumokokkeninfektion mit qualitativ und quantitativ anderen natürlichen Schutzstoffen als der Mäuseorganismus. Umgekehrt kann der Mäuseorganismus gegen kaninchenvirulente Streptokokken sehr wirksame natürliche Schutzstoffe erzeugen. Auch die Menschenvirulenz eines Streptokokkenstammes braucht der Pathogenität gegenüber Mäusen, Kaninchen oder anderen Versuchstieren nicht parallel zu gehen.

Während eine Steigerung der Tiervirulenz nur durch die entsprechenden Tierpassagen erreicht wird, verusacht eine langdauernde Fortzucht auf künstlichen Nährmedien Virulenzabschwächung der Streptokokken. Hat sich z. B. ein Streptokokkus viridans durch Mäusepassagen in einen Pneumokokkus mit sehr hoher Mäusevirulenz umgewandelt, so wird er infolge der Wechselbeziehung der einzelnen Fermente zueinander das Wachstum in autoklavierten Nährmedien einbüßen und sich empfindlich gegenüber Galle und Optochin verhalten. Umgekehrt fehlt einem Pneumokokkus bei langdauernder Fortzucht auf künstlichen Nährmedien die Gewöhnung an die Abwehrstoffe der Maus; er wandelt sich zum mäuseavirulenten Viridansstreptokokkus um, zeigt aber dafür eine gute Entwicklung in autoklavierten Nährmedien und verliert die hohe Empfindlichkeit gegenüber Galle und Optochin.

Die Tiervirulenz gibt wertvolle Hinweise über die Typenzugehörigkeit der einzelnen Streptokokkenstämme. Ich prüfte

die pathogene Wirkung der Stämme bei weißen Mäusen durch intraperitonaeale Injektion von 0,5 ccm, bei Kaninchen durch intracutane Injektion von 0,25 ccm Peptonwasserkultur.

Solche Stämme, die Mäuse im Verlauf von 8 Wochen töteten und in Herz-, Milz- oder Leberblut der Mäuse nachweisbar waren, wurden als mäusevirulent gewertet. Blieben die Mäuse am Leben, oder fand ich nach ihrem Tode keine Streptokokken im Blut, so hilt ich die injizierten Stämme für mäuseavirulent.

Hämolytische Streptokokken und Pneumokokken hatten gegenüber Mäusen meistens eine tödliche Wirkung, während Viridansstreptokokken den Abwehrkräften des Mäuseorganismus unterlagen. Nach Einspritzung der beiden anhämolytischen Enterokokkenkulturen stellte sich bei einer Maus Lähmung der beiden hinteren Extremitäten und des Schwanzes ein; die andere Maus überstand die Infektion.

Das weiße Kaninchen ist weniger empfänglich für Septikämien, sondern neigt nach Streptokokkeninfektionen mehr zu lokalen Gewebsreaktionen.

Als Kontrolle wurde 0,25 ccm einer sterilen Nährbrühe einem Kaninchen intracutan appliziert. Die Hautreaktion war so geringfügig, daß die Kulturflüssigkeit bei Virulenzprüfungen der Streptokokkenstämme praktisch unberücksichtigt bleiben kann.

Die Entzündung zeigte je nach der Virulenz der injizierten Streptokokken und der Disposition des Kaninchens verschiedene Art der Erscheinung und des Verlaufs:

1. Bis zu Bohnengröße geröteten und geschwollenen Entzündungsherd.
2. Bohnen- bis kleinhandtellergroße nekrotisierend eiternde Zellgewebsentzündung.
3. Tödliche Septikämie.

Auf intracutane Einverleibung hämolytischer Streptokokken reagierten die Kaninchen mit heftig eiternden Entzündungen, während Viridansstreptokokken keine oder nur leichte Rötungen und Schwellungen verursachten.

Vereinzelte Eiterpfröpfe wurden auf Blutagar übergeimpft, um die Empfindlichkeit der injizierten Keime gegenüber den Abwehrstoffen (wie z. B. weißen Blutkörperchen u. a.) des Kaninchenorganismus zu prüfen. 3 hämolytische Stämme (Streptokokkus pyogenes hämolyticus) hatten ihre Wachstumsfähigkeit unter der bakteriziden Wirkung des Makroorganismus vollkommen eingebüßt. Ein anhämolytischer Enterokokkus

wurde 5 Tage nach intracutaner Einverleibung seiner Peptonwasserkultur aus dem gebildeten Eiter gezüchtet.

Die Beurteilung der Kaninchenvirulenz vieler Stämme war durch ein absonderliches Verhalten der Tiere sehr erschwert. Aus Sparsamkeitsgründen impfte ich nach Abheilung der Intracutanreaktion das Kaninchen erneut mit einem anderen Stamm. Die Kaninchen reagierten auf wiederholte Infektionen meistens heftiger als auf eine einfache. Da die wiederholte intracutane Einspritzung steriler Nährbrühe keine oder nur geringfügige cutane Veränderungen bewirkte, müssen wir die Ursache dieser „hypergischen Entzündung" in einer gesteigerten Reaktionsbereitschaft des Kaninchenorganismus gegenüber den körperfremden Streptokokken bzw. Pneumokokken oder ihren Stoffwechselprodukten suchen. Kaninchen, die mit Streptokokkus pyogenes hämolyticus hypersensibilisiert waren, reagierten auf die intracutane Applikation von Viridansstreptokokken, anhämolytschen Enterokokken und Streptokokkus intermedius mit denselben heftigen Entzündungen, wie sie durch aufeinanderfolgende Injektionen von Streptokokkus pyogenes hämolyticus auszulösen waren. Ein Kaninchen, dem ein hämolytischer Streptokokkus injiziert wurde (Nr. 24), impfte ich nach Abheilung der Intracutanreaktion mit einem Pneumokokkenstamm. Im Verlauf von 24 Stunden erlag das Kaninchen der zweiten Infektion. Ich vermute, daß die veränderte Reaktionsbereitschaft des Kaninchens einer Generalisierung der Pneumokokken Vorschub leistete.

Da die Aenderung der Reaktionsfähigkeit nur durch wiederholte Einverleibungen ein und derselben körperfremden Stoffart hervorgerufen wird, müssen Streptokokkus pyogenes hämolyticus, Streptokokkus intermedius, Streptokokkus viridans, Enterokokkus anhämolyticus und Pneumokokkus gleicher oder nahezu gleicher chemischer Zusammensetzung sein oder gleiche Toxine (Stoffwechselprodukte) bilden. Eine systematische Untersuchung dieser Beziehungen dürfte auch hier den Meinungsstreit über die Artverschiedenheit oder Arteinheit der Strepto- und Pneumokokkentypen zugunsten der unitaristischen Lehre entscheiden.

Ueber die Aetiologie der menschlichen Streptokokkenerkrankungen bestehen zur Zeit noch getrennte Meinungen. Die eine Richtung vertritt noch die alte Auffassung, daß eine Streptokokkeninfektion nur durch Uebertragung der krankheitserregenden Streptokokken auf das Individuum entstehe, während die Anhänger des unitaristischen Standpunktes auch eine

spontane Strepto- oder Pneumokokkeninfektion durch Umwandlung harmloser saprophytärer in menschenvirulente Streptokokken oder Pneumokokken für möglich halten.

Gehen wir den Ursachen der Streptokokkenerkrankungen nach, so läßt sich oft bei eingehenden Nachforschungen keine direkte Uebertragung virulenter hämolytischer Streptokokken von einem Kranken oder dessen Auswurfstoffen feststellen. Zweifellos wandeln sich nach Körperschädigungen vergrünende Mundstreptokokken in den Krypten hyperämischer Tonsillen in virulente hämolytische Streptokokken um, werden anhämolytische vaginale Streptokokken durch den blutigen Fluor nach einer Geburt oder Abort so beeinflußt, daß sie die Eigenschaften pathogener hämolytischer Streptokokken annehmen und erwerben anhämolytische Enterokokken im Blut hämolytische Fähigkeiten. Durch die Ausbildung stärkerer hämolytischer Fähigkeiten steigern die Streptokokken ihre Virulenz und verursachen schwere Anginen, Endometritis, Cystitis und viele andere lokale Entzündungen der Schleimhäute.

Neben den Autoinfektionen spielen die Streptokokkenansteckungen von außen eine große Rolle. Als Infektionsquellen sind Kranke und ihre Absonderungen, Leichen und Stoffe, auf denen sich die Streptokokken lebensfähig erhalten, gefährlich.

Auf das Eindringen hämolytischer Streptokokken in das Gewebe mobilisiert der Körper alle ihm zur Verfügung stehenden Abwehrstoffe (wie z. B. weiße Blutkörperchen), und es entsteht ein Kampf zwischen menschlichem Organismus und hämolytischen Streptokokken. Je nach der Widerstandskraft des Organismus, je nachdem ihm die Therapie zu Hilfe kommen kann, je nach der Menge und Verulenz der eingedrungenen Streptokokken und wohl noch manch anderen Verhältnissen gestaltet sich der Verlauf der Streptokokkeninfektion günstig oder ungünstig.

Die Infektionswege, die der hämolytische Streptokokkus einschlägt, sind mannigfaltiger Art. Von einer Wunde oder den Schleimhäuten breitet sich der pathogene Keim auf dem Lymph- oder Blutwege bis zu den Körperstellen aus, wo die Infektion erfolgt, oder er gelangt auf venösem Wege oder durch Inhalation auf die Schleimhaut der großen Luftwege (Grippenpneumonie).

Von den Strepto- und Pneumokokkentypen zeigt der hämolytische Streptokokkus gegenüber dem Menschen die stärkste infektiös-toxische Wirkung. Wie auf Blutnährmedien, so baut der hämolytische Streptokokkus auch im Organismus Blut inten-

siv ab und schädigt durch seine Stoffwechselprodukte und körperfremden Leibessubstanzen die Organe und Gefäße.

Als Erreger der Lungenentzündungen werden nach meiner Ansicht zu wenig die hämolytischen Streptokokken beachtet. Von 20 hämolytischen Streptokokken, die ich aus Blut und Organen menschlicher Leichen züchtete, stammten 10 aus entzündetem Lungengewebe.

Oft bei sehr geschwächter Widerstandskraft des Organismus beschränken sich die hämolytischen Streptokokken nicht auf die einzelnen Organe oder Körperteile, sondern gelangen samt ihren Stoffwechselprodukten auf dem Blutwege in den ganzen Organismus. Der Verlauf dieser „Streptokokkensepsis" endet meistens nach wenigen Tagen tödlich. Pathologisch-anatomisch findet man Imbibition der Gefäßintima und des Endocards mit Blutfarbstoff, Blutfarbstoffaustritte längs den Venen, sanguinolente Transsudate, hyperämisch-hämorrhagische Streifung der Nierenrinde (besonders bei Angina- und Scharlachnephritis), trübe Schwellung der Leber und Niere und septische Milzschwellung. Immer sind leukozytäre Reaktionen nachweisbar, die häufig zu Eiterungen mannigfaltiger Art führen.

Manchmal kommt es zur Ausbildung einer Endokarditis (vgl. Lambert, L.: Sur un cas d'endocardite maligne à streptocoque. Zbl. f. Bakt. Refer. 109, 72—73. 1933). Ich selber hatte Gelegenheit, aus thrombotischen Massen ulcerierter Aortenklappen zweimal einen Streptokokkus pyogenes hämolyticus zu züchten. Dieser Befund steht nicht im Einklang mit den klinischen Erfahrungen. Die Kliniker züchten, falls es überhaupt gelingt, Bakterien festzustellen, in den weitaus meisten Fällen von Endokarditis aus dem venösen Blut Streptokokkus viridans.

Zur Erklärung dieser Befunde kommen 3 Möglichkeiten in Betracht:

1. Die Aortenklappen-Endokarditiden wurden verursacht durch hämolytische Streptokokken, die als solche in alle Blutbahnen verschleppt wurden.

2. Viridansstreptokokken verursachen die Ulzeration der Aortenklappen. Gegen Ende der Erkrankung war die Widerstandskraft des Körpers gegenüber den Streptokokken erloschen, so daß die Viridanskeime sich in hämolytische Streptokokken umzuwandeln vermochten.

3. Die Erreger der Aortenklappen-Endokarditis waren hämolytische Streptokokken. Durch die Streptokokkeninfektion erwarb der Körper eine geringe spezifische Immunität gegen-

über hämolytischen Streptokokken. Während die hämolytischen Streptokokken in den geschädigten thrombosierten Aortenklappen ihre Gestalt und Eigenschaften beibehielten, wandelten sie sich in frei strömendem Blut in Viridansstreptokokken um.

Letztere Auffassung stützt sich auf die Untersuchungen von Kuczynsky und Wolff (Streptokokkenstudien, B. kl. Wochenschr. 1921 S. 794—800). Nach Einsaat hämolytischer Streptokokken in angeblich steriles Vollblut Endokarditis-Kranker stellten sie Umwandlung zahlreicher Keime in typenfeste Viridansformen fest.

In 2 Fällen einer Mitralklappenendokarditis isolierte ich aus den Mitralklappen, in einem Fall einer Aortenklappenendokarditis aus der Milz, Strepokokkus viridans. Zweifellos kann auch der Streptokokkus viridans bei einer gesteigerten Empfänglichkeit des Individuums (z. B. durch Gelenkrheumatismus) pathogene Eigenschaften entfalten. Der Streptokokkus viridans spaltet das menschliche Blut nicht in dem Maße wie der hämolytische Streptokokkus und Pneumokokkus in körperfremde giftige Bestandteile auf und wirkt daher weniger toxisch. Er und seine Stoffwechselprodukte üben geringere anlockende Einflüsse auf menschliche Leukozyten aus und führen meistens zu leichten leukozytären Infiltrationen, seltener zu ausgedehnten eitrigen Prozessen. Nach Einschleppung in das Blut ruft er in langdauerndem chronischen Verlauf eine Zerstörung der Mitral- und Aortenklappen hervor und verstopft embolisch oft Arterien von Herz, Gehirn, Nieren und anderen Organen. Durch spezifische Schutzstoffe gewebsbiologischer, zellulärer oder humoraler Natur wird im Blut Endokarditis-Kranker eine Umwandlung der Viridansstreptokokken in virulente hämolytische Streptokokken verhindert, oft sogar ihre Entwicklungsfähigkeit herabgesetzt. Pathologisch - anatomisch findet man in Fällen von Sepsis lenta neben häufigen Milz- und Niereninfarkten trübe Schwellung der Leber und septische Milzschwellung. Ebenso wie der hämolytische Streptokokkus schädigt der Streptokokkus viridans bei Endokarditis ulcerosa Blut und Gefäßwände so, daß es leicht zu Haemorrhagien kommt.

Ich kann mich nicht den Auffassungen einiger Kliniker und Bakteriologen anschließen, die dicke Wände zwischen Streptokokkus viridans, dem Erreger der Endokarditis lenta und Streptokokkus salivarus, dem vergrünenden Mundstreptokokkus, aufrichten wollen. Ich vermochte weder in Gestalt und kulturellem Verhalten noch in der Virulenz gegenüber Mäusen und Kaninchen solche grundlegenden Unterschiede zu finden,

die eine strenge differentialdiagnostische Abgrenzung dieser beiden Standortmodifikationen rechtfertigen. Weshalb sollte ein vergrünender Mundstreptokokkus bei geschwächter Widerstandkraft des Individuums nicht durch Inhalation in die Lungen eingeschleppt werden, durch die Lungenvenen in das linke Herz gelangen und sich auf den Mitral- oder Aortenklappen ansiedeln?

Während man dem Gedanken der Streptokokkenautoinfektion oft skeptisch gegenübersteht, wird das Zustandekommen der Pneumokokkenerkrankungen häufiger auf eine spontane Entstehung als auf eine direkte Uebertragung virulenter Pneumokokken zurückgeführt. In der Mehrzahl der Fälle findet man, daß der Pneumokokkeninfektion schädigende Einflüsse vorausgehen, wie Erkältungen, überstandene Infektionskrankheiten, Operationen, Diabetes, Nierenrkrankungen, Geschwülste, mangelhafte Ernährung, Alkoholabusus, andere Exzesse verschiedener Art und Ueberanstrengungen, ohne daß sich eine Pneumokokkenquelle feststellen läßt.

Wenn heutzutage von einigen Autoren die Pneumokokkeninfektion von außen wieder ganz in den Vordergrund gerückt wird (vgl. Gundel: Die ansteckenden Krankheiten (1935), so möchte ich die Untersuchungen von Rosenow, Kuscynsky und Wolff u. a. anführen, denen es gelang, saprophytäre Viridansstreptokokken durch Tierpassagen in virulente Pneumokokken umzuwandeln. Umgekehrt degradieren virulente Pneumokokken unter der Gegenwirkung des Makroorganismus teilweise in Viridansstreptokokken, teilweise werden sie abgetötet. Dochez züchtete aus dem Blut einiger in Heilung ausgehender Fälle von Pneumokokkenlungenentzündungen avirulente Stämme, von denen noch 0,1 ccm für Mäuse unschädlich waren. Weiter liegen Beobachtungen vor, daß in der Mundhöhle und im Sputum von Pneumoniererekonvaleszenten Pneumokokken nur noch vereinzelt nachweisbar waren, während die Zahl der Viridansstreptokokken im Verhältnis zum Gesunden einen starken Zuwachs erfuhr.

Ich züchtete 2 Pneumokokkenstämme aus bronchopneumonischen Leichenlungen, 1 aus einem Hirnabszeß. In dem einen Fall war durch ein Coloncarcinom offenbar die natürliche Widerstandskraft so geschädigt, daß ein saprophytärer Keim sich in einen virulenten Pneumokokkus umwandelte bzw. ein von außen übertragener Pneumokokkus sich in der Lunge ausbreiten konnte.

3 Viridansstreptokokken wurden aus lobär-pneumonischem Lungengewebe, das sich im Zustand der grauen Hepatisation befand, 1 Viridansstreptokokkus aus einer bronchopneumonischen Lunge isoliert. Da Streptokokkus viridans als solcher höchstwahrscheinlich keine genuine Pneumonie hervorruft, müssen wir in diesen drei Fällen ursächlich einen Pneumokokkus annehmen, der unter den Abwehrstoffen des Körpers (weiße Blutkörperchen u. a.) in einen Streptokokkus viridans degradierte.

Weiter geht aus diesen Untersuchungen hervor, daß der Pneumokokkus nicht allein für genuine, sondern auch für katarrhalische Pneumonien eine große Rolle spielt. Bei geschwächten Widerstandskräften dringen Pneumokokken oder Viridansstreptokokken durch die Atemwege in die Bronchien und Alveolen und siedeln sich dort an. Die Viridansstreptokokken ändern sich bei bestimmter Disposition des Makroorganismus in den Atemwegen oder im Lungengewebe in virulente Pneumokokken um.

Durch die Wirkung der Pneumokokkentoxine werden die Lungenkapillaren erweitert und gleichzeitig ihre Durchlässigkeit erhöht. Die Alveolen füllen sich allmählich immer praller mit serösem Exsudat und roten Blutkörperchen. Leukozyten wandern, durch die chemischen Reize der Pneumokokken und ihrer Stoffwechselprodukte angelockt, zu den Infektionsherden, wandeln die Pneumokokken in wenig virulente Viridansstreptokokken um oder töten sie ab und verflüssigen den geronnenen Inhalt der Lungenbläschen. Der Eiter wird zum größten Teil durch das Lungengefäßsystem resorbiert, in geringem Maß durch Expektoration entfernt.

Sind die Lungen in großer Ausdehnung befallen, so stirbt der Patient an Kreislaufschwäche (die Lungenkapillaren werden durch das Exsudat zusammengedrückt) und Intoxikation.

Einer generalisierten Ausbreitung der Pneumokokken setzt der menschliche Organismus starke Abwehrkräfte entgegen. Jedoch sind Pneumokokkenseptikämien nicht selten und führen meistens zum Tode. Der Pneumokokkus ist gegenüber dem Menschen pathogener als der Streptokokkus viridans. Häufig werden die durch Pneumokokkentoxine geschädigten Gewebe akut eingeschmolzen, und es kommt zur Ausbildung von mehr oder minder ausgedehnten Eiterungen im Gehirn, in den Lungen und in anderen Organen.

Es lag nahe, daß auch in pathologisch-anatomischen Fachkreisen Zweifel über die Lehre von der Konstanz aller Strepto- und Pneumokokkentypen laut wurden. Wenn man auch nicht

immer von den pathologisch-anatomischen Veränderungen der Körperteile und Organe auf eine bestimmte Infektionskrankheit schließen kann, so springt doch die Aehnlichkeit der durch Strepto- und Pneumokokken verursachten Krankheitsbilder in die Augen. Neben den leukozytären Reaktionen, der hämorrhagischen Diathese (infolge gesteigerter Zerstörung roter Blutkörperchen und Gefäßwandschädigungen), der typischen Milzschwellung, den Pneumonien, die oft von eitriger Pleuritis und Empyem begleitet sind, möchte ich vor allen Dingen die Glomerulonephritis erwähnen.

T h. F a h r schreibt im Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie 6, 2 (1934): „Die nahe Verwandtschaft der embolischen Herdephritis (nach Sepsis lenta) mit der bakteriell (durch hämolytische Streptokokken und Pneumokokken) bedingten herdförmigen Glomerulonephritis wird neuerdings von einigen Autoren ganz besonders in den Vordergrund gestellt. Diese nahe Verwandtschaft zeigt sich an Fällen, bei denen das Kreisen von Keimen (hämolytische Streptokokken und Pneumokokken) in Sepsisfällen ohne Endokarditis genau die gleichen histologischen Veränderungen am Glomerulus ausgelöst hat, wie wir sie bei der embolischen Herdnephritis sehen." Nach allgemeiner Auffassung bedingen in weitaus den meisten Fällen Strepto- und Pneumokokkentoxine eine Glomerulonephritis. Wir müssen also annehmen, daß die Strepto- und Pneumokokkentypen gleicher oder zumindest ähnlicher Leibesbeschaffenheit sind, oder daß sie die menschlichen Körperbestandteile in gleicher Weise in körperfremde giftige Stoffwechselprodukte abbauen.

Streptokokkus pyogenes hämolyticus

Lfd. Nr.	Herkunft	Verhalten in Nährbrühe nach 24stündiger Bebrütung (4% Wittepeton, 0,5% Kochsalz, 0,2% Traubenzucker) a) flockiger Bodensatz, klare Flüssigkeitsäule	b) flockiger Bodensatz gering getrübte Flüssigkeitsäule	c) diffuse Trübung
1	Rachenabstrich	+	—	—
2	Rachenabstrich	+	—	—
3	Rachenabstrich	+	—	—
4	Institutstamm	+	—	—
5	Nasenabstrich	+	—	—
6	Rachenabstrich	+	—	—
7	Rachenabstrich	+	—	—
8	Rachenabstrich	+	—	—
9	Sputum	+	—	—
10	Sputum	+	—	—
11	Rachenabstrich	+	—	—
12	Rachenabstrcih	+	—	—
13	Rachenabstrich	+	—	—
14	Rachenabstrich	+	—	—
15	Lungentuberkulose, aus der Lunge	+	—	—
16	Aortenklappenendokarditis, aus Thrombus der Aortenklappen	+	—	—
17	Aortenklappenendokarditis, Gesichtserysipel, von Aortenklappen	+	—	—
18	Encephalitis, aus Hirnabszeß	+	—	—
19	Embolie der Arteria pulmonalis, aus dem embolischen Pfropf	+	—	—

Streptokokkus pyogenes hämolyticus

Lfd. Nr.	Blutagarplatte	Monosaccharide Dextrose	Galaktose	Lävulose	Disaccharide Maltose
1.	Hämolyse nach 24-stündig. Bebrütung	++	++	.	++
2	Desgl.	++	++	.	++
3	„	++	++	.	++
4	„	+	+	.	+
5	„	++	++	.	++
6	„	++	++	.	++
7	„	++	++	.	++
8	„	+	+	.	+
9	„	++	++	.	++
10	„	++	++	.	++
11	„	++	++	.	++
12	„	++	+	.	++
13	„	++	++	.	++
14	„	++	++	.	++
15	„	++	.	++	++
16	„	+	.	+	+
17	„	++	.	++	++
18	„	+++	+++	+++	+++
19	„	++	.	+	++

Streptokokkus pyogenes hämolyticus

Lfd. Nr.	Disaccharide		Trisaccharid	Polysaccharide		
	Saccharose	Laktose	Raffinose	Inulin a) Barsiekow	Inulin b) Rinderserum	Dextrin
1	++	—	—	—	—	.
2	+	—	—	—	—	.
3	+	—	—	—	—	.
4	+	—	—	—	—	.
5	+	—	—	—	—	.
6	++	—	—	—	—	.
7	+	—	—	—	—	.
8	+	—	—	—	—	.
9	+	—	—	—	—	.
10	+	—	—	—	—	.
11	+	—	—	—	—	.
12	+	—	—	—	—	.
13	++	—	—	—	—	.
14	++	—	—	—	—	.
15	++	+	—	—	—	+
16	—	—	—	—	—	+
17	+	—	—	—	—	+
18	+++	++	—	—	—	+
19	+	—	—	—	—	+

Streptokokkus pyogenes hämolyticus

Lfd.	Polysaccharide Stärke		Polyalkohole		Glykoside		
	a) Barsiekow	b) Blutagar	(Hexite) Mannit	(Hexite) Sorbit	Salicin	Aeskulin a) Barsiekow	Aeskulin b) Rinderserum
1	.	.	—	—	.	—	—
2	.	.	—	—	.	—	—
3	.	.	—	—	.	—	—
4	.	.	—	—	.	—	—
5	.	.	—	—	.	—	—
6	.	.	—	—	.	—	—
7	.	.	—	—	.	—	—
8	.	.	—	—	.	—	—
9	.	.	—	—	.	—	—
10	.	.	—	—	.	—	—
11	.	.	—	—	.	—	—
12	.	.	—	—	.	—	—
13	.	.	—	—	.	—	—
14	.	.	—	—	.	—	—
15	(+)	++	—	—	+	—	—
16	—	+	—	—	—	—	—
17	(+)	++	—	—	+	—	—
18	(+)	++	—	—	+	—	—
19	(+)	++	—	—	+	—	—

Streptokokkus pyogenes hämolyticus

Lfd. Nr.	Glykosid Aeskulin c) Bouillon (Ferricitratzusatz)	Vollmilch Koagulation: Vollmilch: a) nach 24-stündiger Bebrütung, yoghurtähnlich	Koagulation b) nach 48-stündiger Bebrütung, mit Molkenabscheidung	c) keine Gerinnung	Lackmusmilch a) Rötung, yoghurtähnliche Gerinnung, dann weiß, später rot	b) Rötung, Gerinnung m. Molkenabscheidung, dann i. der Kuppe des Röhrchens weiß, später rot	c) keine Gerinnung, keine od. nur geringe Rötung
1	.	—	+	—	—	+	—
2	.	—	+	—	—	+	—
3	.	—	—	++	—	—	+
4	.	—	+	—	—	+	—
5	.	—	+	—	—	+	—
6	.	—	+	—	—	+	—
7	.	—	+	—	—	+	—
8	.	—	+	—	—	+	—
9	.	—	+	—	—	+	—
10	.	—	+	—	—	+	—
11	.	—	—	+	—	—	+
12	.	—	+	—	—	+	—
13	.	—	+	—	—	+	—
14	.	—	+	—	—	+	—
15	—	—	+	—	—	+	—
16	—	—	—	+	—	—	+
17	—	—	+	—	—	+	—
18	—	+	—	—	+	—	—
19	—	—	+	—	—	+	—

Streptokokkus pyogenes hämolyticus

Lfd. Nr.	Methylenblau milch: a) yoghurtähnliche Gerinnung, weiß mit blauer Oberfläche, später wieder blau	Methylenblau milch: b) Gerinnung mit Molkenabscheidung, weiß mit blauer Oberfläche, später wieder blau	Methylenblau milch: c) keine Gerinnung, bläulich-weiße Verfärbung, später wieder tiefblau	Methylenblau milch: d) blau, nicht geronnen	Natriumhippurat Benzoesäureabspaltung	Wasserstoffionenkonzentration nach 8-tägiger Bebrütung in einer 6-proz. Traubenzuckerbouillon
1	—	++	—	—	—	.
2	—	++	—	—	—	.
3	—	—	+	—	—	.
4	—	++	—	—	—	.
5	—	+	—	—	—	.
6	—	++	—	—	—	.
7	—	++	—	—	—	.
8	—	+	—	—	—	.
9	—	+	—	—	—	.
10	—	+	—	—	—	.
11	—	—	—	+	—	.
12	—	+	—	—	—	.
13	—	+	—	—	—	.
14	—	+	—	—	—	.
15	—	+	—	—	—	$p^H = 5{,}6$
16	—	—	—	+	—	$p^H = 6{,}2$
17	—	+	—	—	—	$p^H = 6{,}0$
18	+	—	—	—	—	$p^H = 5{,}4$
19	—	+	—	—	—	$p^H = 6{,}2$

Streptokokkus pyogenes hämolyticus

Lfd. Nr.	Empfindlichkeit gegenüber Optochinbouillon (Optochin basicum)	Empfindlichkeit gegenüber Optochinblutagar (Optochin hydrochloricum)	Wachstum in Gallebouillon (10% Rindergalle)	Wachstum auf Gallebluttagar (10% Rindergalle)	**Mäusevirulenz** Exitus nach:
1	1 : 5 000—1 : 10 000	,	+	.	++ 5 Wochen
2	1 : 10 000—1 : 40 000	,	+	.	++ 48 Stunden
3	1 : 10 000—1 : 40 000	,	+	.	++ 24 Stunden
4	1 : 40 000—1 : 80 000	,	+	.	++ 10 Tagen
5	1 : 10 000—1 : 40 000	,	+	.	—
6	1 : 40 000—1 : 80 000	,	+	.	— 11 Tagen
7	1 : 10 000—1 : 40 000	,	+	.	—
8	1 : 5 000—1 : 10 000	,	+	.	++ 4 Tagen
9	1 : 10 000—1 : 40 000	,	+	.	—
10	1 : 10 000—1 : 40 000	,	+	.	++ 5 Wochen
11	1 : 10 000—1 : 40 000	,	+	.	—
12	1 : 10 000—1 : 40 000	,	+	.	++ 6 Tagen
13	1 : 10 000—1 : 40 000	,	+	.	—
14	1 : 10 000—1 : 40 000	,	+	.	—
15	1 : 10 000—1 : 40 000	mehr als 1 : 5 000	+	++	++ 48 Stunden
16	weniger als 1 : 40 000	mehr als 1 : 5 000	(+)	+	++ 24 Stunden
17	1 : 10 000—1 : 40 000	mehr als 1 : 5 000	+	++	—
18	1 : 5 000—1 : 10 000	mehr als 1 : 5 000	+	++	++ 24 Stunden
19	1 : 10 000—1 : 40 000	mehr als 1 : 5 000	+	+	—

Lfd. Nr.	Kaninchenvirulenz
1	nach 48 Stunden 2-markstückgroße Hautreaktion mit Eiterbildung (2te Impfung)
2	nach 48 Stunden 1-markstückgroße Hautreaktion mit Eite-
3	.
4	.
5	.
6	.
7	.
8	.
9	.
10	.
11	.
12	nach 7 Tagen 1-markstückgroße Hautreaktion (1te Impfung)
13	.
14	.
15	nach 3 Tagen 5-marktstückgroße Hautreaktion mit Eiterung (3te Impfung)
16	nach 5 Tagen 5-marktstückgroße Hautraktion mit Eiterung (3te Impfung)
17	nach 48 Stunden 1-markstückgroße Hautreaktion (1te Impfung)
18	nach 48 Stunden 1-markstückgroße Hautreaktion (2te Impfung) Eiterung (1te Impfung)
19	nach 48 Stunden 2-markstückgroße Hautreaktion mit Eiterbildung (1te Impfung)

Streptokokkus pyogenes hämolyticus

Lfd. Nr.	Herkunft	Verhalten in Nährbrühe nach 24-stündiger Bebrütung (4% Wittepepton, 0,5% Kochsalz, 0,2% Traubenzucker) a) flockiger Bodensatz, klare Flüssigkeitsäule	b) flockiger Bodensatz, gering getrübte Flüssigsäule	c) diffuse Trübung
20	Bronchopneumonie, aus der Lunge	+	—	—
21	Sepsis, aus Herzblut	+	—	—
22	Abszedierende Bronchopneumonie, aus Lungenabseß	+	—	—
23	Bronchopneumonie, Empyem, aus der Lunge	+	—	—
24	Bronchopneunomie, aus d. Lunge	+	—	—
25	Bronchopneumonie, Empyem, aus der Lunge	+	—	—
26	Institutstamm (angebl. Streptokokkus mukosus)	+	—	—
27	Bronchopneunomie, aus d. Lunge	+	—	—
28	Bronchopneumonie, aus d. Lunge	+	—	—
29	Genuine interstitielle Pneumonie, Empyem, aus der Milz	+	—	—
30	Bronchiektasien, Metritis, Sepsis, aus der Lunge	+	—	—
31	Septis post Abort, aus Herzblut	+	—	—
32	Spesis, aus der Milz	+	—	—
	Streptokokkus intermedius			
33	Rachenabstrich	—	+	—
34	Institutstamm	—	+	—
35	Lungenembolie, aus d. Embolus	—	+	—
36	Sepsis post Abort, aus der Milz	—	+	—
37	Durch Kaninchen passage umgewandelter Pneumokokkenstamm (Nr. 76)	—	+	—

Streptokokkus pyogenes hämolyticus

Lfd. Nr.	Blutagarplatte	Monosaccharide			Disaccharide		
		Dextrose	Lävulose	Galaktose	Maltose	Saccharose	Laktose
20	Hämolyse nach 24-stündiger Begrüntung						
21	Desgl.	++	.	++	++	++	(+)
22	"	++	.	++	+	+	—
23	"	++	.	++	++	++	—
24	"	++	.	++	++	++	—
25	"	++	.	++	++	+	—
26	"	++	.	++	+	++	—
27	"	++	.	+	+	+	—
28	"	++	.	++	+	++	—
29	"	++	.	++	++	++	—
30	"	++	.	++	+	+	—
31	"	++	.	++	++	++	—
32	"	+++ Case-inausflockg.	++	++	+++ Case-inausflockg.	+++ Case-inausflockg.	—

Streptokokkus intermedius

33	Geringe Hämolyse na 24-st. Begrütung	+++ Case-inausflockg.	+++ Case-inausflockg.	.	+++ Case-inausflockg.	+++ Case-inausflockg.	+++ Case-inausflockg.
34	Desgl.	+++ "	+++ "	.	+++ "	+++ "	+++ "
35	"	+++ "	+++ "	+++ Case-inausflockg.	+++ "	+++ "	+++ "
36	"	+++ "	+++ "	+++ "	+++ "	+++ "	—
37	"	.	.	.	.	.	.

Streptokokkus pyogenes hämolyticus

Lfd. Nr.	Trisaccharid Raffinose	Polysaccharide: Inulin a) Barsiekow	Inulin b) Serum	Dextrin	Stärke a) Barsiekow	Stärke b) Blutagar	Polyalkohole (Hexite): Mannit	Sorbit	Glykosid Salicin
20	—	—	—	+	(+)	++	—	—	—
21	—	—	—	+	(+)	++	—	—	+
22	—	—	—	+	(+)	++	—	—	+
23	—	—	—	+	(+)	+	—	—	+
24	—	—	—	+	(+)	++	—	—	+
25	—	—	—	+	(+)	++	—	—	+
26	—	—	—	+	(+)	++	—	—	—
27	—	—	—	+	(+)	++	—	—	+
28	—	—	—	+	(+)	++	—	—	+
29	—	—	—	+	(+)	++	—	—	—
30	—	—	—	+	(+)	++	(+)	(+)	+
31	—	—	—	+	(+)	++	—	—	+
32	—	—	—	+	(+)	+++	—	—	++
Streptokokkus intermedius									
33	—	—	—	.	.	.	—	—	.
34	—	—	—	.	.	.	—	—	.
35	—	—	—	++	(+)	+++ Hämatinbildung	—	—	+++ Caseinausflockg.
36	—	—	—	++	(+)	+++ „	—	—	+++ „
37	.	.	.	.	.	+++ „	.	.	.

Streptokokkus pyogenes hämolyticus

Lfd. Nr.	Glykosid Aeskulin			Vollmilch: Koagulation:			Lackmusmilch	
	a) Barsiekow	b) Serum	c) Bouillon (Ferricitratzusatz)	a) nach 24-stündiger Bebrütung, yoghurtähnlich	b) nach 48-stündiger Bebrütung, mit Molkenabscheidung	c) keine Gerinnung	a) Rötung, yoghurtähnliche Gerinnung, dann weiß, später rot	b) Rötung, Gerinnung mit Molkenabscheidung, dann in d. Kuppe d. Röhrchens weiß, später rot
20	—	—	—	—	—	+	—	—
21	—	—	—	—	+	—	—	+
22	—	—	—	—	+	—	—	+
23	—	—	—	—	+	—	—	+
24	—	—	—	—	+	—	—	+
25	—	—	—	—	+	—	—	+
26	—	—	—	—	—	+	—	—
27	—	—	—	—	+	—	—	+
28	—	—	—	—	+	—	—	+
29	—	—	—	—	—	+	—	—
30	—	—	—	—	+	—	—	+
31	—	—	—	—	+	—	—	+
32	(+)	++	++	—	—	+	—	—
Streptokokkus intermedius								
33	—	—	.	+	—	—	+	—
34	—	—	.	+	—	—	+	—
35	—	—	—	+	—	—	+	—
36	—	—	—	—	—	+	—	—
37	.	.	.	.	.	.	.	.

Streptokokkus pyogenes hämolyticus

Lfd. Nr.	Lackmusmilch	Methylenblaumilch				Natriumhippurat Benzoesäure-abspaltung	Wasserstoffionenkonzentration nach 8-tägiger Bebrütung in einer 6-proz. Traubenzucker-bouillon
	c) keine Gerinnung, keine od. nur geringe Rötung	a) yoghurtähnliche Gerinnung, weiß mit blauer Oberfläche, später wieder blau	b) Gerinnung mit Molkenabscheidung, weiß mit blauer blauer Oberfläche, später wieder blau	c) keine Gerinnung, bläulichweiße Verfärbung, später wieder tiefblau	d) blau, nicht geronnen		
20	+	—	—	++	—	—	$pH = 6,0$
21	—	—	+	—	—	—	$pH = 6,2$
22	—	—	+	—	—	—	$pH = 5,8$
23	—	—	+	—	—	—	$pH = 6,0$
24	—	—	+	—	—	—	$pH = 5,8$
25	—	—	+	—	—	—	$pH = 5,6$
26	+	—	—	+	—	—	$pH = 6,0$
27	—	—	+	—	—	—	$pH = 5,8$
28	—	—	+	—	—	—	$pH = 5,8$
29	+	—	—	+	—	—	$pH = 5,8$
30	—	—	+	—	—	—	$pH = 5,8$
31	—	—	+	—	—	—	$pH = 6,0$
32	+	—	—	+	—	—	$pH = 5,8$
			Streptokokkus intermedius				
33	—	+	—	—	—	—	.
34	—	+	—	—	—	—	.
35	—	+	—	—	—	—	$pH = 4,8$
36	+	—	—	+	—	—	$pH = 4,8$
37	.	.	.	.	.	.	$pH = 4,8$

Streptokokkus pyogenes hämolyticus

Lfd. Nr.	Empfindlichkeit gegenüber Optochinbouillon (Optochin basicum)	Empfindlichkeit gegenüber Optochinblutagar (Optochin hydrochloricum)	Wachstum in Gallebouillon (10 % Rindergalle)	Wachstum auf Galleblutagar (10 % Rindergalle)	Mäusevirulenz	Exitus nach:
20	1 : 5 000 — 1 : 10 000	mehr als 1 : 5 000	+	+	++	24 Stunden
21	1 : 10 000 — 1 : 40 000	mehr als 1 : 5 000	+	+	++	24 Stunden
22	weniger als 1 : 40 000	mehr als 1 : 5 000	+	+	—	3 Tagen
23	1 : 10 000 — 1 : 40 000	mehr als 1 : 5 000	+	+	++	48 Stunden
24	1 : 10 000 — 1 : 40 000	mehr als 1 : 5 000	+	++	—	
25	1 : 10 000 — 1 : 40 000	mehr als 1 : 5 000	+	+	++	
26	weniger als 1 : 40 000	mehr als 1 : 5 000	+	++	++	24 Stunden
27	weniger als 1 : 40 000	mehr als 1 : 5 000	+	++	++	24 Stunden
28	weniger als 1 : 40 000	mehr als 1 : 5 000	+	++	—	4 Tagen
29	1 : 10 000 — 1 : 40 000	mehr als 1 : 5 000	+	++	—	43 Tagen
30	1 : 5 000 — 1 : 10 000	mehr als 1 : 5 000	+	+	++	48 Stunden
31	1 : 10 000 — 1 : 40 000	mehr als 1 : 5 000	+	—	++	8 Tagen
32	1 : 10 000 — 1 : 40 000	1 : 5 000 — 1 : 10 000	+	++	++	24 Stunden

Streptokokkus intermedius

33	1 : 5 000 — 1 : 10 000	"	+	"	—	54 Tagen
34	1 : 10 000 — 1 : 40 000	"	+	"	++	24 Stunden
35	1 : 5 000 — 1 : 10 000	mehr als 1 : 5 000	+	"	++	8 Tagen
36	1 : 5 000 — 1 : 10 000	mehr als 1 : 5 000	+	++	++	24 Stunden
37	"	mehr als 1 : 5 000	"	++	"	

Streptokokkus pyogenes hämolyticus

Lfd. Nr.	Kaninchenvirulenz
20	nach 48 Stunden 1-markstückgroße Hautreaktion mit Eiterbildung (1te Impfung)
21	nach 48 Stunden 5-markstückgroße Hautreaktion mit starker Eiterbildung; Lymphangitis (1te Impfung)
22	nach 48 Stunden 1-markstückgroße Hautreaktion mit Eiterung, nach 4 Tagen Exitus, Befund negativ, (2te Impfung)
23	nach 48 Stunden 2-markstückgroße Hautreaktion mit Eiterbildung (1te Impfung)
24	nach 48 Stunden 1-markstückgroße Hautreaktion (1te Impfung)
25	nach 48 Stunden 5-pfennigstückgroße Rötung und Schwellung (1te Impfung)
26	nach 48 Stunden 3-markstückgroße Hautreaktion mit Eiterbildung (1te Impfung)
27	nach 8 Tagen erbsgroßer Knoten, keine Rötung (2te Impfung)
28	nach 48 Stunden 1-markstückgroße Hautreaktion mit Eiterbildung (1. Impfung)
29	keine Hautreaktion
30	nach 48 Stunden 5-markstückgroße Hautreaktion mit Eiterbildung (1te Impfung)
31	nach 48 Stunden 3-markstückgroße Hautreaktion mit Eiterbildung (2te Impfung)
32	nach 24 Stunden 5-markstückgroße Hautreaktion mit Eiterbildung (5. Impfung)

Streptokokkus intermedius

33	"
34	"
35	nach 48 Stunden 2-markstückgroße Hautreaktion mit Eiterbildung (1te Impfung)
36	nach 48 Stunden 3-markstückgroße Hautreaktion mit Eiterbildung (2te Impfung)
37	"

Lfd. Nr.	Herkunft	Verhalten in Nährbrühe nach 24-stündiger Bebrütung (4% Wittepepton, 0,5% Kochsalz, 0,2% Traubenzucker) a) flockiger Bodensatz, klare Flüssigkeitsäule	b) flockiger Bodensatz, gering getrübte Flüssigkeitsäule	c) diffuse Trübung
	Streptokokkus intermedius			
38	Durch Pferdeblutpassagen umgewandelter Viridansstamm (Nr. 60)	—	+	—
39	Durch Pferdeblutpassagen umgewandelter Viridansstamm (Nr. 61)	—	+	—
	Enterokokkus hämolyticus			
40	Agranulozytose, aus der Milz	—	+	—
41	Durch Pferdeblutpassagen umgewandelter anhämolytischer Entrokokkus (Nr. 70)	—	+	—
	Streptokokkus viridans			
42	Aus der Munhöhle	—	—	+
43	Rachenabstrich	—	—	+
44	Rachenabstrich	—	—	+
45	Rachenabstrich	—	—	+
46	Rachenabstrich	—	—	+
47	Rachenabstrich	—	—	+
48	Rachenabstrich	—	—	+
49	Sputum	—	—	+
50	Rachenabstrich	—	—	+
51	Rachenabstrich	—	—	+
52	Rachenabstrich	—	—	+
53	Sputum	—	—	+
54	Sputum	—	—	+

Streptokokkus intermedius

Lfd. Nr.	Blutagarplatte	Monosaccharide			Disaccharide		
		Dextrose	Lävulose	Galaktose	Maltose	Saccharose	Laktose
38	Geringe Hämolyse n. 24st, Bebrütung	.	.	.	.	.	.
39	Desgl.	.	.	.	.	.	.

Enterokokkus hämolyticus

40	Geringe Hämolyse n. nach 24st. Bebrütung und unangenehmer Geruch	++	++	++	++	++	++
41	Desgl.	.	.	.	.	.	.

Streptokokkus viridans

42	Silbergraue Kolonien mit schmutzig grünem Hof	+++ Case-inausflokg.	+++ Case-inausflokg.	.	+++ Case-inausflockg.	+++ Case-inausflockg.	+++ Case-inausflockg.
43	Desgl.	+++ „	+++ „	.	+++ „	+++ „	+++ „
44	„	+++ „	+++ „	.	+++ „	+++ „	+++ „
45	„	+++ „	+++ „	.	+++ „	+++ „	+++ „
46	„	+++ „	+++ „	.	+++ „	+++ „	+++ „
47	„	+++ „	+++ „	.	+++ „	+++ „	+++ „
48	„	+++ „	+++ „	.	+++ „	+++ „	+++ „
49	„	+++ „	+++ „	.	+++ „	+++ „	+++ „
50	„	+++ „	+++ „	.	+++ „	+++ „	+++ „
51	„	+++ „	+++ „	.	+++ „	+++ „	+++ „
52	„	+++ „	+++ „	.	+++ „	+++ „	+++ „
53	„	+++ „	+++ „	.	+++ „	+++ „	+++ „
54	„	+++ „	+++ „	.	+++ „	+++ „	+++ „

Lfd. Nr.	Trisaccharid Raffinose	Polysaccharide: Inulin a) Barsiekow	Inulin b) Serum	Dextrin	Stärke a) Barsiekow	Stärke b) Blutagar	Polyalkohole (Hexite): Mannit	Sorbit	Glykosid Salicin
Streptokokkus intermedius									
38	.	.	.	.	.	+++Hämatinbildung	.	.	.
39	.	.	.	.	.	+++ „	.	.	
Enterokokkus hämolyticus									
40	—	—	—	+	(+)	++	—	—	++
41	.	.	.	.	.	++	.	.	.
Streptokokkus viridans									
42	++	—	—	.	.	.	—	—	—
43	+	—	—	.	.	.	—	—	+
44	++	—	—	.	.	.	—	—	—
45	++	—	—	.	.	.	—	—	—
46	+++ Caseinauflockg.	—	—	.	.	.	—	—	+
47	+++ „	—	—	.	.	.	—	—	—
48	+	—	—	.	.	.	—	—	—
49	+	—	—	.	.	.	—	—	—
50	+	—	—	.	.	.	—	—	—
51	+	—	—	.	.	.	—	—	—
52	+	—	—	.	.	.	—	—	—
53	++	—	—	.	.	.	—	—	—
54	++	—	—	.	.	.	—	—	—
55	+	—	—	.	.	.	—	—	—

Lfd. Nr.	Glykosid Aeskulin			Vollmilch: Koagulation:			Lackmusmilch	
	a) Barsiekow	b) Serum	c) Bouillon (Ferricitratzusatz)	a) nach 24st. Bebrütung, yoghurtähnl.	b) nach 48st. Bebrütung, mit Molkenabscheidung	c) keine Gerinnung	a) Rötung, yoghurtähnl. Gerinnung, dann weiß, später rot	b) Rötung, Gerinnung mit Molkenabscheidung, dann in der Kuppe des Röhrchens, weiß, später rot
38	.	.	.	.	.	.	.	.
39	.	.	.	.	.	.	.	.
Enterokokkus hämolyticus								
40	(+)	—	++	—	+	—	—	+
41	.	.	.	.	.	.	.	.
Streptokokkus viridans								
42	—	—	.	+	—	—	+	—
43	—	—	.	+	—	—	+	—
44	—	—	.	+	—	—	+	—
45	—	—	.	+	—	—	+	—
46	—	—	.	+	—	—	+	—
47	—	—	.	+	—	—	+	—
48	—	—	.	—	+	—	—	+
49	—	—	.	+	—	—	+	—
50	—	—	.	+	—	—	+	—
51	—	—	.	+	—	—	+	—
52	—	—	.	+	—	—	+	—
53	—	—	.	+	—	—	+	—
54	—	—	.	+	—	—	+	—

Streptokokkus intermedius

Lfd. Nr.	Lackmusmilch	Methylenblaumilch				Natriumhippurat Benzoesäureabspaltung:	Wasserstoffkonzentrationen nach 8-tägiger Bebrütung in einer 6-proz. Traubenzuckerbouillon
	c) keine Gerinnung, keine oder nur geringe Rötung	a) yoghurtähnliche Gerinnung, weiß mit blauer Oberfläche, später wieder blau	b) Gerinnung mit Molkenabscheidung, weiß mit blauer Oberfläche, später wieder blau	c) keine Gerinnung, bläulichweiße Verfärbung, später wieder tiefblau	d) blau, nicht geronnen		
38	.	.	.	.	.	.	.
39	.	.	.	.	.	.	.
Enterokokkus hämolyticus							
40	—	—	+	—	—	—	p^H = 5,8
41	.	.	.	.	.	.	.
Streptokokkus viridans							
42	—	+	—	—	—	—	.
43	—	+	—	—	—	—	.
44	—	+	—	—	—	—	.
45	—	+	—	—	—	—	.
46	—	+	—	—	—	—	.
47	—	+	—	—	—	—	.
48	—	—	+	—	—	—	.
49	—	+	—	—	—	—	.
50	—	+	—	—	—	—	.
51	—	+	—	—	—	—	.
52	—	+	—	—	—	—	.
53	—	+	—	—	—	—	.
54	—	+	—	—	—	—	.

Streptokokkus intermedius

Lfd. Nr.	Empfindlichkeit gegenüber Optochinbouillon (Optochin basicum)	Empfindlichkeit gegenüber Optochinblutagar (Optochin hydrochloricum)	Wachstum in Gallebouillon (10 % Rindergalle)	Wachstum auf Gallebluttagar (10 % Rindergalle)	Mäusevirulenz Exitus nach:
38	.	.	.	.	.
39	.	.	.	.	.

Enterokokkus hämolyticus

40	1 : 10 000 — 1 : 40 000	mehr als 1 : 5 000	+	++	++ 24 Stunden
41	.	.	.	.	.

Streptokokkus viridans

42	1 : 5 000 — 1 : 10 000	.	+	.	—
43	1 : 5 000 — 1 : 10 000	.	+	.	— 12 Tagen
44	1 : 5 000 — 1 : 10 000	.	+	.	—
45	1 : 5 000 — 1 : 10 000	.	+	.	—
46	mehr als 1 : 5 000	.	+	.	—
47	mehr als 1 : 5 000	.	+	.	—
48	1 : 10 000 — 1 : 40 000	.	—	.	—
49	1 : 5 000 — 1 : 10 000	.	+	.	— 38 Tagen
50	1 : 5 000 — 1 : 10 000	.	+	.	— 5 Tagen
51	mehr als 1 : 5 000	.	+	.	— 6 Tagen
52	1 : 5 000 — 1 : 10 000	.	+	.	—
53	.	.	+	.	—
54	1 : 10 000 — 1 : 40 000	.	+	.	—

Streptokokkusenintermedius

Lfd. Nr.	Kaninchenvirulenz
38	"
39	"

Streptokokkus pyogenes hämolyticus

40	nach 24 Stunden 5-markstückgroße Hautreaktion mit Eiterbildung (4te Impfung)
41	"

Streptokokkus viridans

42	nach 5 Tagen 2-markstückgroße Hautreaktion (2te Impfung) (nach der 1ten Impfung kein Befund)
43	"
44	"
45	"
46	"
47	"
48	"
49	"
50	"
51	"
52	"
53	"

Streptokokkus viridans

Lfd. Nr.	Herkunft	Verhalten in Nährbrühe nach 24-stündiger Bebrütung (4 % Wittepepton, 0,5 % Kochsalz, 0,2 % Traubenzucker) a) flockiger Bodensatz, klare Flüssigkeitsäule	b) flockiger Bodensatz, gering getrübte Flüssigkeitsäule	c) diffuse Trübung
55	Rachenabstrich	—	—	+
56	Sputum	—	—	+
57	Institutstamm	—	—	+
58	Rachenabstrich	—	—	+
59	Sputum	—	+	—
60	Endocarditis lenta nach Puerperalfieber, von der Mitralklappe	—	—	+
61	Endocarditis lenta, von der Mitralklappe	—	—	+
62	Lungengangrän, Empyem, aus der Lunge	—	—	+
63	Bronchopneumonie, aus der Lunge	—	—	+
64	Genuine Pneumonie, aus der Lunge	—	—	+
65	durch Blutagarpassagen umgewandelter Pneumokokkenstamm (Nr. 75)	—	—	+
66	Aortenklappenendocarditis, aus der Milz	—	—	+
67	Lungentuberkulose, aus der Lunge	—	—	+
68	Genuine Pneumonie, Endocarditis lenta, aus der Lunge	—	—	+
69	Genuine Pneumonie, aus der Lunge	—	—	+

Enterokokkus anhämolyticus

70	Aus Stuhl	—	—	+
71	Aus Urin	—	—	+

Streptokokkus viridans

Lfd. Nr.	Blutagarplatte	Monosaccharide			Disaccharide		
		Dextrose	Lävulose	Galaktose	Maltose	Saccharose	Laktose
55	Silbergraue Kolonien mit schmutzig Hof	+++ Case-inausflockg.	+++ Case-inausflockg.		++	—	+++ Case-inausflockg.
56	Desgl.	+++ „	+++ „		+++ Case-inausflockg.	+++ Case-inausflockg.	+++ „
57		+++ „	+++ „		+++ „	+++ „	+++ „
58	„	+++ „	+++ „		+++ „	+++ „	+++ „
59	„	+++ „	+++ „		+++ „	+++ „	+++ „
60	„	+++ „	+++ „	+++ Case-inausflockg.	+++ „	+++ „	+++ „
61	„	+++ „	+++ „	+++ „	+++ „	+++ „	+++ „
62	„	+++ „	+++ „	+++ „	+++ „	+++ „	+++ „
63	„	+++ „	+++ „	+++ „	+++ „	+++ „	+++ „
64	„	+++ „	+++ „	+++ „	+++ „	+++ „	+++ „
65	„	+++ „	+++ „	++	+++ „	+++ „	+++ „
67	„						
68	„	+++ „	+++ „	+++ „	+++ „	+++ „	+++ „
69	„						

Enterokokkus anhämolyticus

70	Glashelle Kolonien, unangenehm. Geruch	+++ Case-inausflockg.	+++ Case-inausflockg.	++	+++ Case-inausflockg.	+++ Case-inausflockg.	+++ Case-inausflockg.
71	Desgl.	+++ „	+++ „	++	+++ „	+++ „	+++ „

Streptokokkus viridans

Lfd. Nr.	Trisaccharid Raffinose	Polysaccharide: Inulin a) Barsiekow	Inulin b) Serum	Dextrin	Stärke a) Barsiekow	Stärke b) Blutagar	Poyakohole (Hexite): Mannit	Sorbit	Glykosid Salicin
55	+	—	—	.	.	.	—	—	—
56	++	—	—	.	.	.	—	—	—
57	++	—	—	.	.	.	—	—	—
58	++	—	—	.	.	.	—	—	—
59	+	—	—	.	.	.	—	—	—
60	+++ Case-ausflockung	—	—	++	(+)	++	—	—	+
61	+++ „	—	—	++	(+)	++	—	—	—
62	—	—	—	++	(+)	++	—	—	+++ Case-ausflockung
63	+++ „	—	—	++	(+)	++	—	—	—
64	+++ „	—	—	++	(+)	++	—	—	—
65	+++ „	—	—	+	(+)	++	—	—	—
66	(+)	—	—	++	(+)	++	—	—	+
67	.	.	.	.	.	.	.	.	.
68	+++ „	—	—	++	(+)	++	—	—	+
69	.	.	.	.	.	.	.	.	.

Enterokokkus anhämolyticus

70	—	—	—	++	(+)	++	++	++	+++ Case-inausflockg.
71	—	—	—	++	(+)	++	++	++	+++ „

Streptokokkus viridans

Lfd. Nr.	Glykosid Aeskulin			Vollmilch: Koagulation:			Lackmusmilch	
	a) Barsiekow	b) Serum	c) Bouillon (Ferricitrat-zusatz)	a) nach 24st. Bebrütung, yoghurtähnl.	b) nach 48st. Bebrütg., mit Molkenab-scheidung	c) keine Gerinnung	a) Rötg., yog-hurtähnl. Ge-rinng., dann weiß, spät.rot	b) Rötung, Gerinnung mit Molkenabscheidg., dann in der Kuppe des Röhrch. weiß, spät. rot
55	—	—	.	+	—	—	+	—
56	—	—	.	+	—	—	+	—
57	—	—	.	+	—	—	+	—
58	—	—	.	+	—	—	+	—
59	—	—	.	+	—	—	+	—
60	—	—	—	+	—	—	+	—
61	—	—	—	+	—	—	+	—
62	+++	+++	+++	+	—	—	+	—
63	—	—	—	+	—	—	+	—
64	—	—	—	+	—	—	+	—
65	—	—	—	.	.	.	.	.
66	—	—	+	+	—	—	+	—
67	.	.	.	+	—	—	+	—
68	—	(+)	—	+	—	—	+	—
69	.	.	.	+	—	—	+	—

Enterokokkus anhämolyticus

70	+++	+++	+++	+	—	—	+	—
71	+++	+++	+++	+	—	—	+	—

Streptokokkus viridans

Lfd. Nr.	Lackmusmilch c) keine Gerinnung, keine oder nur geringe Rötung	Methylenblaumilch a) yoghurtähnl. Gerinnung, weiß mit blauer Oberfläche, später wied. blau	Methylenblaumilch b) Gerinnung mit Molkenabscheidg., weiß mit blauer Oberfläche, spät. wieder blau	Methylenblaumilch c) keine Gerinng., bläulichweiße Verfärbung, später wieder tiefblau	Methylenblaumilch d) blau, nicht geronnen	Natriumhippurat Benzoesäureabspaltung:	Wasserstoffionenkonzentration nach 8-tägiger Bebrütung in einer 6proz. Traubenzuckerbouillon
55	—	+	—	—	—	—	.
56	—	+	—	—	—	—	.
57	—	+	—	—	—	—	.
58	—	+	—	—	—	—	.
59	—	+	—	—	—	—	.
60	—	+	—	—	—	—	$pH = 4,7$
61	—	+	—	—	—	—	$pH = 4,7$
62	—	+	—	—	—	—	$pH = 4,7$
63	—	+	—	—	—	—	$pH = 4,8$
64	—	+	—	—	—	—	$pH = 4,7$
65	.	.	.	.	.	.	$pH = 4,8$
66	—	+	—	—	—	—	$pH = 4,7$
67	—	+	—	—	—	—	.
68	—	+	—	—	—	—	$pH = 4,7$
69	—	+	—	—	—	—	.

Enterokokkus hämolyticus

70	—	+	—	—	—	—	$pH = 4,4$
71	—	+	—	—	—	—	$pH = 4,4$

Streptokokkus viridans

Lfd. Nr.	Empfindlichkeit gegenüber Optochinbouillon (Optochin basicum)	Empfindlichkeit gegenüber Optochinblutagar (Optochin hydrochloricum)	Wachstum in Gallebouillon (10% Rindergalle)	Wachstum auf Galleblutagar (10% Rindergalle)	Mäusevirulenz Exitus nach:
55	1 : 40 000—1 : 80 000	.	—	.	—
56	mehr als 1 : 5 000	.	+	.	—
57	mehr als 1 : 5 000	.	+	.	—
58	mehr als 1 : 5 000	.	+	.	—
59	1 : 10 000—1 : 40 000	.	+	.	—
60	mehr als 1 : 5 000	1 . 5 000—1 : 10 000	+	+	—
61	mehr als 1 : 5 000	mehr als 1 : 5 000	+	+	—
62	mehr als 1 : 5 000	mehr als 1 : 5 000	+	+	— 4 Tagen
63	mehr als 1 : 5 000	mehr als 1 : 5 000	+	+	—
64	mehr als 1 : 5 000	mehr als 1 : 5 000	+	+	—
65	.	mehr als 1 : 5 000	.	++	—
66	mehr als 1 : 5 000	mehr als 1 : 5 000	+	+	—
67	.	.	.	.	—
68	mehr als 1 : 5 000	mehr als 1 : 5 000	+	+	—
69	.	.	.	.	.

Enterokokkus anhämolyticus

70	mehr als 1 : 5 000	mehr als 1 : 5 000	++	++	—
71	mehr als 1 : 5 000	mehr als 1 : 5 000	++	++	(+) Lähmung der beiden hinteren Extremitäten

Streptokokkus viridans

Lfd. Nr.	Kaninchenvirulenz
55	
56	
57	
58	
59	
60	nach 48 Stunden geringe Rötung, Exitus nach 4 Tagen, keine Generalisierung (1. Impfung)*)
61	keine Hautreaktion, Exitus nach 9 Tagen, kein positiver Blutbefund (1. Impfung)
62	keine Hautreaktion, nach 5 Tagen Exitus, kein positiver Blutbefund (2. Impfung)
63	nach 4 Tagen kirschgroße Schwellung (1. Impfung)
64	
65	
66	nach 8 Tagen 5-markstückgroße Hautreaktion mit Eiterbildung (4. Impfung)
67	
68	nach 48 Stunden 5-markstückgroße Hautreaktion mit Eiterbildung und Lymphangitis (2. Impfung)
69	

Enterokokkus anhämolyticus

70	nach 24 Stunden 5-markstückgroße Hautreaktion mit Eiterbildung (2. Impfung)
71	nach 24 Stunden 5-markstückgroße Hautreaktion mit Eiterbildung (2. Impfung)

*) Die Kaninchen, die mit den Stämmen 60, 61 und 62 geimpft wurden, starben wahrscheinlich an einer Stoffwechselerkrankung.

Pneumokokkus

Lfd. Nr.	Herkunft	Verhalten in Nährbrühe nach 24st. Bebrütung (Rindfleischbrühe, 4% Wittepepton, 0,5% Kochsalz, 0,2% Traubenzucker, nicht autoklaviert)		
		a) flockiger Bodensatz, klare Flüssigkeitsäule	b) flockiger Bodensatz, gering getrübte Flüssigkeitsäule	c) diffuse Trübung
72	Sputum	—	—	+
73	Rachenabstrich	—	—	+
74	Bronchopneumonie, Empyen, aus eitrigen Exsudat der Pleurahöhle	—	—	+
75	Bronchopneumonie, Coloncarcinom, aus der Lunge	—	—	+
76	Encephalitis, aus Hirnabszeß	—	—	+

Pneumokokkus

Lfd. Nr.	Blutagarplatte	Monosaccharide			Disaccharide			Trisaccharid
		Dextrose	Lävulose	Galaktose	Maltose	Sacharose	Laktose	Raffinose
72	Flache silbergraue Kolonien mit schmutzig-grünem Hof	++	++	.	++	++	+	+
73	Desgl.	++	++	.	++	.	+	.
74	"	++	.	.	.	++	+	++
75	"	.	.	.	.	.	.	.
76	"	.	.	.	.	++	.	.

Pneumokokkus

Lfd. Nr.	Polysaccharide: Inulin a) Barsiekow	Inulin b) Serum	Dextrin	Stärke a) Barsiekow	Stärke b) Blutagar	Polysaccharide (Hexite) Mannit	Polysaccharide (Hexite) Sorbit	Glykorid Salicin
72	.	.	.	+	.	—	—	+
73	.	.	.	—	.	—	—	—
74	+	+	(+)	++	+	+	+	++
75	.	.	.	.	.	.	.	.
76	.	.	.	.	.	.	.	.

Pneumokokkus

Lfd. Nr.	Glykoside: a) Barsiekow	Aeskulin b) Serum	c) Bouillon	Vollmilch: Koagulation: a) nach 24-st. Bebrütung, yoghurtähnlich	b) nach 48-st. Bebrütung, mit Molkenabscheidung	c) keine Gerinnung	Lackmusmilch a) Rötung, yoghurtähnl. Ger. inn., dann weiß, später rot	Lackmusmilch b) Rötung, Ger. m. Molkenabsch., dann ind. Kuppe weiß, sp. r.
72	+	+	.	—	+	—	—	+
73	—	—	.	+	—	—	+	—
74	++	++	++	+	—	—	+	—
75	.	.	.	+	—	—	+	—
76	.	.	.	+	—	—	+	—

Pneumokokkus

Lfd. Nr.	Lackmusmilch	Methylenblaumilch				Wasserstoffionenkonzentration nach 8-tägig. Bebrütung in ein. 6-proz. Traubenzuckerbouillon
	c) keine Gerinnung, keine od. nur geringe Rötung	a) yoghurtähnliche Gerinnung, weiß m. blauer Oberfläche, später wieder blau	b) Gerinnung mit Molkenabscheidg., weiß mit blauer Oberfläche, später wieder blau	c) keine Gerinnung, bläulich-weiße Verfärbung, später wieder tiefblau	d) blau, nicht geronnen	
72	—	—	+	—	—	.
73	—	+	—	—	—	.
74	—	+	—	—	—	$p^H = 5{,}4$
75	—	+	—	—	—	.
76	—	+	—	—	—	$p^H = 5{,}4$

Pneumokokkus

Lfd. Nr.	Empfindlichkeit gegenüber Optochinbouillon (Optochin basicum)	Empfindlichkeit gegenüb. Optochinblutagar (Optochin hydrochloricum	Natriumhippurat Benzoesäureabspaltung	Wachstum in Gallebouillon (10 % Rindergalle)	Wachstum in Galleblutagar (10 % Rindergalle)	Mäusevirulenz Exitus nach:
72	wenig. als 1:80 000	.	—	—	.	++ 24 Stunden
73	wenig. als 1:80 000	.	—	—	.	++ 24 Stunden
74	wenig. als 1:40 000	wenig. als 1:10 000	—	—	—	++ 24 Stunden
75	wenig. als 1:40 000	.	—	—	.	++ 24 Stunden
76	wenig. als 1:40 000	wenig. als 1:10 000	—	—	—	++ 24 Stunden

Lfd. Nr.	Kaninchenvirulenz
72	"
73	"
74	"
75	"
76	keine Hautreaktion, nach 24 Stunden Exitus, die Milz enthielt Pneumokokken, die Leber intermediäre Streptokokken (2te Impfung).

Streptokokkus pyogenes hämolyticus

Stamm-Nr.	Reduktion von Methylenblau durch Streptokokken (Rindfleisch, 5 % Wittepepton, Methylenblau 1 : 32 000 verdünnt, $p^H = 7{,}4$)							
	Ohne Kohlehydratzusatz		6 % Traubenzucker		6 % Laktose		3 % Stärke	
	Ohne $CaCO_3$	Mit $CaCO_3$*)	Ohne $CaCO_3$	Mit $CaCO_3$	Ohne $CaCO_3$	Mit $CaCO_3$	Ohne $CaCO_3$	Mit $CaCO_3$
17	1 Stunde	.	11 Minuten	.	5 Minuten	.	5 Minuten	.
18	27 Minuten	.	13 Minuten	.	19 Minuten	.	8 Minuten	.
19	30 Minuten	.	6 Minuten	.	5 Minuten	.	6 Minuten	.
20	16 Minuten	22 Minuten	9 Minuten	.	8 Minuten		7 Minuten	3 Minuten
21	12 Minuten	14 Minuten	12 Minuten	.	9 Minuten	13 Minuten	13 Minuten	6 Minuten
22	24 Minuten	.	24 Minuten	.	15 Minuten	11 Minuten	9 Minuten	11 Minuten
23	41 Minuten	37 Minuten	40 Minuten	.	20 Minuten	11 Minuten	7 Minuten	8 Minuten
25	87 Minuten	95 Minuten	50 Minuten	.	15 Minuten	21 Minuten	10 Minuten	6 Minuten
26	21 Minuten	23 Minuten	22 Minuten	.	12 Minuten	16 Minuten	9 Minuten	10 Minuten
27	40 Minuten	29 Minuten	48 Minuten	24 Minuten	9 Minuten	.	7 Minuten	.
29	14 Minuten	.	22 Minuten	12 Minuten	8 Minuten	9 Minuten	5 Minuten	7 Minuten
30	54 Minuten	.	35 Minuten	.	11 Minuten	.	8 Minuten	.
Streptokokkus intermedius								
36	27 Minuten	.	.	17 Minuten	14 Minuten	11 Minuten	7 Minuten	5 Minuten
Enterokokkus hämolyticus								
40	32 Minuten	17 Minuten	19 Minuten	.	6 Minuten	10 Minuten	.	4 Minuten
Streptokokkus viridans								
61	61 Minuten	.	7 Minuten	.	9 Minuten	.	6 Minuten	.

*) $CaCO_3$ verkürzt die Reduktionszeiten durch Neutrali-sation der gebildeten Milchsäure, aber das Ca-ion hat außerdem eine die Zellwände abdichtende Wirkung und schwächtdadurch den Stoffwechselaustausch in geringem Maße (verlängert die Reduktionszeit).

Streptokokkus viridans

Reduktion von Methylenblau durch Streptokokken
(Rindfleisch, 5 % Wittepepton, Methylenblau 1 : 32 000 verdünnt, $p^H = 7{,}4$)

Stamm-Nr.	Ohne Kohlehydratzusatz		6% Dextrose	6% Dextrose	6% Laktose		3 % Stärke	
	Ohne $CaCO_3$	Mit $CaCO_3$	Mit $CaCO_3$	Mit $CaCO_3$	Ohne $CaCO_3$	Mit $CaCO_3$	Ohne $CaCO_3$	Mit $CaCO_3$
62	101 Minuten	.	12 Minuten	.	15 Minuten	.	15 Minuten	.
63	101 Minuten	.	22 Minuten	.	13 Minuten	.	5 Minuten	4 Minuten
66	16 Minuten	.	35 Minuten	.	.	.	6 Minuten	5 Minuten
68	16 Minuten	.	13 Minuten	10 Minuten	24 Minuten	.	12 Minuten	

Pneumokokkus

76	49 Minuten	28 Minuten	16 Minuten	21 Minuten	13 Minuten	17 Minuten	5 Minuten	7 Minuten

Enterokokkus anhämolyticus

70	6 Minuten	7 Minuten	1 Minute	1 Minute	1 Minute	2 Minuten	15 Minuten	3 Minuten
71	27 Minuten	9 Minuten	1 Minute	1 Minute	2 Minuten	1 Minute	10 Minuten	3 Minuten

Streptokokkus pyogenes hämolyticus

Reduktion von Thionin durch Streptokokken
(Rindfleischbrühe, 5 % Wittepepton, Thionin 1 : 32 000 verdünnt, $p^H = 7{,}4$)

Stamm-Nr.	Ohne Kohlehydratzusatz		6% Dextrose	6% Dextrose	6% Laktose		3 % Stärke	
	Ohne $CaCO_3$	Mit $CaCO_3$	Ohne $CaCO_3$	Ohne $CaCO_3$	Mit $CaCO_3$	Ohne $CaCO_3$	Ohne $CaCO_3$	Mit $CaCO_3$
15	28 Minuten	32 Minuten	8 Minuten	6 Minuten	.	10 Minuten	5 Minuten	7 Minuten
16	74 Minuten	37 Minuten	7 Minuten	.	16 Minuten	12 Minuten	10 Minuten	.
17	50 Minuten	.	4 Minuten	.	1 Minute	.	4 Minuten	.
18	18 Minuten	.	5 Minuten	.	4 Minuten	.	5 Minuten	.
22	31 Minuten	.	6 Minuten	.	4 Minuten	6 Minuten	8 Minuten	8 Minuten
23	60 Minuten	42 Minuten	8 Minuten	.	6 Minuten	6 Minuten	7 Minuten	8 Minuten

Streptokokkus pyogenes hämolyticus

Stamm-Nr.	Reduktion von Thionin durch Streptokokken (Rindfleischbrühe, 5 % Wittepepton, Thionin 1 : 32 000 verdünnt, $p^H = 7{,}4$)							
	Ohne Kohlehydratzusatz		6% Dextrose		6% Laktose		3 % Stärke	
	Ohne $CaCO_3$	Mit $CaCO_3$	Ohne $CaCO_3$	Mit $CaCO_3$	Ohne $CaCO_3$	Mit $CaCO_3$	Ohne $CaCO_3$	Mit $CaCO_3$
24	8 Minuten	.	10 Minuten	.	7 Minuten	9 Minuten	3 Minuten	.
28	32 Minuten	.	5 Minuten	.	6 Minuten	6 Minuten	7 Minuten	
29	.	27 Minuten	7 Minuten	7 Minuten	5 Minuten	5 Minuten	2 Minuten	.
30	49 Minuten	.	17 Minuten	.	3 Minuten	.	6 Minuten	.
32	17 Minuten	10 Minuten	6 Minuten	8 Minuten	5 Minuten	.	2 Minuten	1 Minute
Streptokokkus intermedius								
35	.	.	11 Minuten	.	6 Minuten	.	5 Minuten	.
36	45 Minuten	41 Minuten	39 Minuten	10 Minuten	7 Minuten	5 Minuten	3 Minuten	2 Minuten
Enterokokkus hämolyticus								
40	32 Minuten	7 Minuten	7 Minuten	.	6 Minuten	3 Minuten	.	1 Minute
Streptokokkus veridans								
61	49 Minuten		4 Minuten	.	2 Minuten	.	2 Minuten	.
62	93 Minuten		8 Minuten	.	6 Minuten	.	3 Minuten	1 Minute
63	64 Minuten	.	7 Minuten	.	10 Minuten	6 Minuten	1 Minute	1 Minute
64	2 Minuten	.	10 Minuten	6 Minuten	11 Minuten	4 Minuten	1 Minute	.
66	15 Minuten	.	31 Minuten	7 Minuten	57 Minuten	18 Minuten	4 Minuten	3 Minuten
68	2 Minuten	1 Minute	5 Minuten	5 Minuten	18 Minuten	4 Minuten	6 Minuten	1 Minute
Pneumokokkus								
76	31 Minuten	.	16 Minuten	10 Minuten	6 Minuten	7 Minuten	2 Minuten	2 Minuten

Enterokokkus anhämolyticus

Stamm-Nr.	Reduktion von Thionin durch Streptokokken (Rindfleischbrühe, 5 % Wittepepton, Thionin 1 : 32 000 verdünnt, p^H = 7,4)							
	Ohne Kohlehydratzusatz		6% Dextrose		6% Laktose		3 % Stärke	
	Ohne $CaCO_3$	Mit $CaCO_3$	Ohne $CaCO_3$	Mit $CaCO_3$	Ohne $CaCO_3$	Mit $CaCO_3$	Ohne $CaCO_3$	Mit $CaCO_3$
70	.	1 Minute	1 Minute	Während der Evakuation	2 Minuten	Während der Evakuation	5 Minuten	Während der Evakuation
71	8 Minuten	1 Minute	1 Minute	Desgl.	2 Minuten	Desgl.	5 Minuten	Desgl.

Streptokokkus pyogenes hämolyticus

Stamm-Nr.	Reduktion von Toluidinblau durch Streptokokken (Rindfleischbrühe, 5 % Wittepepton, Toluidinblau 1 : 32 000 verdünnt, p^H = 7,4)							
	Ohne Kohlehydratzusatz		6% Dextrose		6% Laktose		3 % Stärke	
	Ohne $CaCO_3$	Mit $CaCO_3$	Ohne $CaCO_3$	Mit $CaCO_3$	Ohne $CaCO_3$	Mit $CaCO_3$	Ohne $CaCO_3$	Mit $CaCO_3$
15	17 Minuten	.	16 Minuten	.	24 Minuten	14 Minuten	7 Minuten	8 Minuten
16	60 Minuten	56 Minuten	13 Minuten	.	13 Minuten	.	9 Minuten	.
17	70 Minuten	.	9 Minuten	.	5 Minuten	.	6 Minuten	.
18	18 Minuten	.	6 Minuten	.	14 Minuten	.	5 Minuten	.
19	24 Minuten	.	9 Minuten	.	5 Minuten	.	5 Minuten	.
20	8 Minuten	.	10 Minuten	.	8 Minuten	.	8 Minuten	5 Minuten
22	14 Minuten	.	11 Minuten	.	11 Minuten	9 Minuten	9 Minuten	5 Minuten
23	35 Minuten	37 Minuten	11 Minuten	.	14 Minuten	10 Minuten	5 Minuten	6 Minuten
25	43 Minuten	.	25 Minuten	.	12 Minuten	14 Minuten	6 Minuten	8 Minuten
27	24 Minuten	19 Minuten	17 Minuten	14 Minuten	4 Minuten	6 Minuten	9 Minuten	5 Minuten
28	16 Minuten	.	24 Minuten	26 Minuten	6 Minuten	6 Minuten	8 Minuten	.
29	9 Minuten	.	18 Minuten	.	7 Minuten	7 Minuten	6 Minuten	.
30	41 Minuten	.	35 Minuten	42 Minuten	10 Minuten		7 Minuten	.

Streptokokkus intermedius

Stamm-Nr.	Reduktion von Toluidinblau durch Streptokokken (Rindfleischbrühe, 5 % Wittepepton, Toluidinblau 1 : 32 000 verdünnt, p^H = 7,4)							
	Ohne Kohlehydratzusatz		6% Dextrose		6% Laktose		3 % Stärke	
	Ohne $CaCO_3$	Mit $CaCO_3$	Ohne $CaCO_3$	Mit $CaCO_3$	Ohne $CaCO_3$	Mit $CaCO_3$	Ohne $CaCO_3$	Mit $CaCO_3$
36	19 Minuten	.	40 Minuten	8 Minuten	9 Minuten	7 Minuten	3 Minuten	4 Minuten
Enterokokkus hämolyticus								
40	26 Minuten	19 Minuten	10 Minuten	.	7 Minuten	7 Minuten	.	4 Minuten
Streptokokkus viridans								
61	9 Minuten	.	4 Minuten	.	6 Minuten	.	9 Minuten	
63	.	.	12 Minuten	.	11 Minuten	7 Minuten	3 Minuten	5 Minuten
64	5 Minuten	.	8 Minuten	5 Minuten	.	2 Minuten	4 Minuten	5 Minuten
68	5 Minuten	7 Minuten	8 Minuten	5 Minuten	13 Minuten	5 Minuten	7 Minuten	2 Minuten
Pneumokokkus								
76	16 Minuten	.	30 Minuten	12 Minuten	7 Minuten	8 Minuten	2 Minuten	3 Minuten
Enterokokkus anhämolyticus								
70	10 Minuten	5 Minuten	1 Minute	Während der Evakuation	2 Minuten	Während der Evakuation	7 Minuten	1 Minute
71	8 Minuten	6 Minuten	1 Minute	Desgl.	2 Minuten	Desgl.	7 Minuten	1 Minute

Streptokokkus pyogenes hämolyticus

Stamm-Nr.	Reduktion von Janusgrün durch Streptokokken (Rindfleischbrühe, 5 % Wittepepton, Janusgrün 1 : 32 000 verdünnt, p^H = 7,4)							
	Ohne Kohlehydratzusatz		6% Dextrose		6% Laktose		3 % Stärke	
	Ohne $CaCO_3$	Mit $CaCO_3$	Ohne $CaCO_3$	Mit $CaCO_3$	Ohne $CaCO_3$	Mit $CaCO_3$	Ohne $CaCO_3$	Mit $CaCO_3$
15	38 Minuten	27 Minuten	41 Minuten	.	43 Minuten	21 Minuten	16 Minuten	.
18	54 Minuten	.	16 Minuten		34 Minuten		13 Minuten	

Streptokokkus pyogenes hämolyticus

Stamm-Nr.	Reduktion von Janusgrün durch Streptokokken (Rindfleischbrühe, 5 % Wittepepton, Janusgrün 1 : 32 000 verdünnt, p^H = 7,4)							
	Ohne Kohlehydratzusatz		6 % Dextrose		6 % Laktose		3 % Stärke	
	Ohne $CaCO_3$	Mit $CaCO_3$	Ohne $CaCO_3$	Mit $CaCO_3$	Ohne $CaCO_3$	Mit $CaCO_3$	Ohne $CaCO_3$	Mit $CaCO_3$
20	38 Minuten	42 Minuten	23 Minuten	.	18 Minuten	18 Minuten	11 Minuten	16 Minuten
21	28 Minuten	31 Minuten	23 Minuten	.	14 Minuten	12 Minuten	12 Minuten	11 Minuten
23	55 Minuten	.	47 Minuten	.	23 Minuten	17 Minuten	15 Minuten	11 Minuten
25	123 Minuten	.	58 Minuten	.	19 Minuten	19 Minuten	17 Minuten	9 Minuten
27	59 Minuten	44 Minuten	.	29 Minuten	12 Minuten	15 Minuten	16 Minuten	21 Minuten
28	97 Minuten	66 Minuten	71 Minuten	40 Minuten	14 Minuten	14 Minuten	14 Minuten	22 Minuten
29	22 Minuten	.	24 Minuten	19 Minuten	10 Minuten	16 Minuten	16 Minuten	22 Minuten
31	35 Minuten	.	32 Minuten	32 Minuten	19 Minuten	.	18 Minuten	15 Minuten
32	15 Minuten	17 Minuten	8 Minuten	.	8 Minuten	4 Minuten	7 Minuten	
	Streptokokkus intermedius							
36	57 Minuten	30 Minuten	19 Minuten	.	11 Minuten	12 Minuten	5 Minuten	3 Minuten
	Enterokokkus hämolyticus							
40	72 Minuten	38 Minuten	19 Minuten	.	11 Minuten	9 Minuten	17 Minuten	7 Minuten
	Streptokokkus viridans							
61	44 Minuten	.	7 Minuten	.	6 Minuten	.	15 Minuten	.
63	148 Minuten	.	14 Minuten	.	15 Minuten	8 Minuten	7 Minuten	3 Minuten
64	27 Minuten	.	5 Minuten	7 Minuten	10 Minuten	.	9 Minuten	4 Minuten
68	20 Minuten	16 Minuten	7 Minuten		18 Minuten	.	12 Minuten	9 Minuten

Pneumokokkus

Stamm-Nr.	Reduktion von Janusgrün durch Streptokokken (Rindfleischbrühe, 5 % Wittepeton, Janusgrün 1 : 32 000 verd. $p^H = 7{,}4$)							
	Ohne Kohlehydratzusatz		6% Dextrose	6% Dextrose	6% Laktose		3 % Stärke	
	Ohne $CaCO_3$	Mit $CaCO_3$	Ohne $CaCO_3$	Mit $CaCO_3$	Ohne $CaCO_3$	Mit $CaCO_3$	Ohne $CaCO_3$	Mit $CaCO_3$
76	50 Minuten	32 Minuten	20 Minuten	9 Minuten	10 Minuten	14 Minuten	4 Minuten	4 Minuten

Enterokokkus anhämolyticus

70	31 Minuten	8 Minuten	1 Minute	Während der Evakuation	1 Minute	Während der Evakuation	5 Minuten	3 Minuten
71	20 Minuten	9 Minuten	1 Minute	Desgl.	2 Minuten	Desgl.	10 Minuten	3 Minuten

Kurze Zusammenfassung.

1. Die Streptokokken passen sich ihrer Umgebung an. Wird ein bestimmter Streptokokkenstamm in eine völlig neue Umgebung mit sehr veränderten Lebensverhältnissen gebracht, so wird er, wenn es für seine Lebensweise zweckmäßig ist, seine Erscheinungsform (nicht allein seine äußere Erscheinung, sondern auch seinen inneren Bau) abändern.

   Beweis: Es gelang mir durch Pferdeblutpassagen, zwei Viridansstämme in hämolytische Streptokokken, einen anhämolytischn Enterokokkus in einen hämolytischen Enterokokkus umzuwandeln.

2 Der Pneumokokkus ist eine der Anpassungsformen des Streptokokkus viridans an die bakteriziden Kräfte des Menschen- und Tierkörpers (Der Mensch wird nur mit Pneumokokken infiziert, wenn er einen Mangel an natürlichen Schutzstoffen aufweist).

   Beweis: Ich hatte leider keine Gelegenheit, durch Tierpassagen die Umwandlung eines Streptokokkus viridans in einen Pneumokokkus zu beobachten, muß daher auf die Untersuchungen von Rosenow, Kuscynsky und Wolff, Berger, Engelmann, Schnitzer, Hintze und Silberstein hinweisen, die solche Gestaltenwechsel beschreiben. Jedoch stellte ich nach langdauernden Blutagarpassagen die allmähliche Abänderung eines Pneumokokkenstammes in einen Streptokokkus viridans fest. Weiter züchtete ich einmal aus einer bronchopneumonischen, dreimal aus genuin-pneumonischen Leichenlungen Viridansstreptokokken. Da die Viridansstreptokokken als solche höchstwahrscheinlich nicht die Pneumonie hervorriefen, müssen wir ursächlich Pneumokokken annehmen, die sich unter der Reaktion des menschlichen Organismus teilweise in harmlosere Viridansstreptokokken umwandelten.

3. Die ungeheure Mannigfaltigkeit der Streptokokken- und Pneumokokkenvarianten bietet ein ausgiebiges Beweismaterial gegen das Dogma von der Konstanz aller Typen.
4. Die rein durch äußere Einflüsse erworbenen Abänderungen und Anpassungen der Streptokokken und Pneumokokken sind unter einigermaßen günstigen Lebensbedingungen erblich.

5. Die zweckmäßigen, ererbten oder neuerworbenen Eigentümlichkeiten sind in allen Einzelfällen relativ, denn ein allen Vorteilen der einen Lebensweise angepaßter Keim wird in den meisten Fällen für andere Verhältnisse unzweckmäßig befähigt erscheinen.
6. Hat durch Einwirkung des Standortes eine Form oder eine Leistung des einzelnen Keimes Veränderung erfahren, so werden infolge der Wechselbeziehungen der Keimbestandteile bzw. Fermente zueinander auch andere Formen und Leistungen abgeändert werden. Die Folge dieser Wechselbeziehungen ist die Unvereinbarkeit aller Eigenschaften in einem Keim.
7 Trotz der großen Variabilität der Streptokokkenstämme, die in Wirklichkeit soweit geht, daß fast kein vom Makroorganismus isolierter Strepokokkenstamm dem anderen vollkommen gleicht, dürfen wir doch die systematische Ordnung nicht vernachlässigen und müssen die in den Hauptmerkmalen ähnlichen Individuen zu Typen zusammenstellen. Streptokokkentypen sind die unter bestimmten Umwelteinflüssen geformten Streptokokkenmutationen, die unter einigermaßen günstigen Lebensbedingungen ihre Eigenschaften weitervererben. Was die eigentliche Stammform der Streptokokken und Pneumokokken ist, muß noch dahingestellt bleiben. Ich möchte annehmen, daß es der Streptokokkus viridans ist. Als weiteren Beweis für die Inkonstanz der bisher bekannten Streptokokkentypen habe ich eine zwischen Streptokokkus pyogenes hämolyticus und Strepokokkus viridans, ferner eine zwischen Streptokokkus pyogenes hämolyticus und Enterokokkus anhämolyticus stehende Mutation gesondert beschrieben. Diese beiden Streptokokken-Zwischenformen sind bei strenger Systematisierung dem Typus „Pyogenes Hämolyticus" unterzuordnen, da es bei einer Zusammenstellung gemeinsamer Merkmale nicht möglich ist wegen der ungeheuren Mannigfaltigkeit der Streptokokkenvariationen alle Eigenschaften in gleicher Weise zu berücksichtigen. Die Merkmale der Streptokokken-Haupt- und Zwischentypen sind nachstehend kurz zusammengefaßt:

Hämolytische Streptokokken.

1. **Haupttypus Streptokokkus pyogenes hämolyticus**
Merkmale: Auf Blutagar mittelgroße weiße Kolonien mit stark hämoytischem Hof nach 24-stündiger Bebrütung. Er wirkt Mäusen gegenüber nach intraperitonealer Injektion meist tödlich (von den mir zur Verfügung stehenden zweiunddreißig Stämmen töteten 62,5% Mäuse), verursacht bei Kaninchen nach intracutaner Injektion meist heftige Hautreaktionen mit Eiterbildung, ist Säuren gegenüber sehr empfindlich (er spaltet Traubenzuckernährlösungen auf bis zu einer Wasserstoffionenkonzentration von höchstens $pH = 5{,}4$), koaguliert in den meisten Fällen Vollmilch mit starker Molkenabscheidung (von 32 Stämmen 75%) und vergärt Salicin oft unter Säurebildung (von 18 Stämmen 72,2%).

1a. **Zwischentypus Streptokokkus intermedius**
Merkmale: Auf Blutagar kleinere weiße Kolonien mit deutlich hämolytischem (nicht grünen) Hof nach 24-stündiger Bebrütung. Er ist Mäusen und Kaninchen gegenüber ebenso virulent wie der Streptokokkus pyogenes hämolyticus, säuert Traubenzuckernährlösung bis zu einer Wasserstoffionenkonzentration von $pH = 4{,}8$, hämatinisiert Stärkeblutagar in 24-stündiger Bebrütungszeit, koaguliert Milch meist yoghurtähnlich und spaltet Kohlehydrate und Salicin unter Säurebildung in stärkerem Maße auf als der Streptokokkus pyogenes hämolyticus.

1b. **Zwischentypus Enterokokkus hämolyticus**
Merkmale: Auf Blutagar weiße (bei mittlerem Feuchtigkeitsgehalt des Blutagars schleimige) Kolonien, die einen unangenehmen Geruch verbreiten und nach 24-stündiger Bebrütung einen deutlichen hämolytischen Hof erkennen lassen. Er zeigt in der Mäuse- und Kaninchenvirulenz, in der Säureempfindlichkeit und im Kohlehydratspaltungsvermögen dasselbe Verhalten wie der Streptokokkus pyogenes hämolyticus, unterscheidet sich aber von den übrigen hämolytischen Streptokokken dadurch, daß er besser Aeskulin abzubauen vermag.

2. **Haupttypus Streptokokkus viridans**
Merkmale: Auf Blutagar grauweiße (später graubraune) Kolonien mit schmutziggrüner Verfärbung des die Kolonie umgebenden Blutagars nach 24-stündiger Bebrütung. Hämolytischer Hof erst nach mehrwöchentlicher Lagerung der beimpften Blutagarplatten im Eisschrank erkennbar, jedoch nie nach 24-stündiger Bebrütung. Er ist Mäusen gegenüber nicht sehr virulent (von 27 Viridansstämmen, die Mäusen intraperitonaeal injiziert wurden, fand ich niemals eine generalisierte Ausbreitung der Keime) und verursacht bei Kaninchen nach intracutaner Injektion nur geringe Gewebsreaktionen, vorausgesetzt, daß die Kaninchen nicht durch vorhergehende Impfungen mit Streptokokkenkulturen hypergisch gemacht wurden. Er baut Traubenzuckernährlösung bis zu einer Wasserstoffionenkonzentration von $p^H = 4{,}7$ ab. Im Gegensatz zu den hämolytischen Streptokokken und 2 anhämolytischen Enterokokken spaltet er Raffinose auf unter Säurebildung (von 24 Viridansstämmen 92,2%). Er koaguliert Vollmilch yoghurtähnlich und vergärt Mono- und Disaccharide stärker als hämolytische Streptokokken und Pneumokokken, vermag aber zum Unterschied von hämolytischen Streptokokken Salicin meistens nicht anzugreifen (von 26 Viridansstämmen vermochten nur 23%, Salicin unter Säurebildung abzubauen).

3. **Haupttypus Enterokokkus anhämolyticus**
(Mir standen nur 2 Stämme zur Verfügung. Diese beiden Stämme unterschieden sich jedoch von den übrigen Typen so stark, daß eine Beschreibung dieser Streptokokkenmutation als einen besonderen Typus im Interesse einer Sytematisierung notwendig erscheint.)
Merkmale: Auf Blutagar weiße staphylokokkenähnliche Kolonien, die einen unangenehmen Geruch ausströmen, schon bei mittlerem Feuchtigkeitsgehalt des Blutagars schleimig zusammenfließen und nach 24stündiger Bebrütung weder einen hämolytischen noch schmutziggrünen Hof aufweisen. Er vergärt Traubenzuckernährlösung bis zu einer Wasserstoffionenkonzentration von $p^H = 4{,}4$ und ist damit von allen Streptokokkentypen am unempfindlichsten gegenüber Säuren. Im Gegensatz zu den übrigen Stämmen

(mit Ausnahme eines enterokokkenähnlichen Pneumokokkenstammes) bildet er sowohl aus Mannit und Sorbit als auch aus Salicin und Aeskulin Säuren, verhält sich aber gegenüber Raffinose indifferent. Er koaguliert Vollmilch yoghurtähnlich. Mäusen und Kaninchen gegenüber scheint er etwas pathogener zu sein als der Streptokokkus viridans.

4. **Haupttypus Pneumokokkus**

(Aus Mangel an Erfahrung kann ich nur auf die wichtigsten Unterschiede der Pneumokokken zu den Streptokokken eingehen, nicht aber die verschiedenen Pneumokokkentypen voneinander abgrenzen.)

Merkmale: Auf Blutagar grauweiße Kolonien, die von einem schmutziggrünen Hof umgeben sind und nach 24-stündiger Bebrütung keine Hämolyse erkennen lassen. (Die Kolonien sind besonders im Anfangsstadium nicht von den Viridansansiedlungen zu unterscheiden.) Er zeigt sich sehr mäusepathogen (5 mir zur Verfügung stehende Stämme töteten Mäuse, die schon 24 Stunden nach intraperitonaealer Injektion an allgemeiner Pneumokokkensepsis zugrunde gingen). Er wird im Gegensatz zu allen anderen Streptokokkentypen auf Blutagar, dem 10% Rindergalle oder Optochin in einer Verdünnung von 1 : 10000 zugesetzt ist, vollständig in seiner Entwicklung gehemmt. Er gedeiht gar nicht oder schlecht in autoklavierten Nährmedien.

Zum Schluß meiner Arbeit ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Professor Dr. Zeiß für die Uebernahme des Referates und Korreferates und Herrn Professor Dr. Ehrismann für die Ueberlassung des Themas und die großzügige und weitgehende Unterstützung bei der Arbeit meinen Dank auszusprechen.

Literaturverzeichnis.

1. O. Ehrismann, Ueber die differentialdiagnostische Abgrenzbarkeit der Enterokokken, Zeitschrift für Hygiene, Bd. 117, 307—340 (1935).
2. O. Ehrismann, die pathogenetische Bedeutung der Entrokokken, Zentralblatt für Bakteriologie, Ref. I, Bd. 119, 97—108 (1935).
3. H, Grossmann, Zur Frage der experimentellen Abwandlung von Angehörigen der Streptokokkengruppe, Zentralblatt für Bakteriologie, Orig. I, Bd. 132, 40 (1934).
4. L. Heim, Milchsäure- und andere Streptokokken, Zeitschrift für Hygiene, Bd. 101, 104 (1924).
5. M. Klimmer u. Haupt, Beitrag zur Trennung verschiedener tierpathogener und saprophytärer Streptokokken, Zentralblatt für Bakteriologie, Orig. I, Bd. 101, 126 (1926).
6. L. Krottmayer-Antoni, Beitrag zur Streptokokkenforschung, Zentralblatt für Bakteriologie, Orig. I, Bd. 177, 268 (1930).
7. Kuscynsky u. Wolff, Berliner Klinische Wochenschrift 1921, 794, Streptokokkenstudien.
8. W. Lehmann, Bakteriologie u. Klinik der Streptokokkenerkrankungen, Ergebnisse der Hygiene, Bd. 11, 289 (1930).
9. v. Lingelsheim, Streptokokken, Handbuch der pathogenen Mikroorganismen von Kolle-Kraus-Uhlenhuth.
10. Neufeld u. Schnitzer, Pneumokokken, Handbuch der pathogenen Mikroorganismen von Kolle-Kraus-Uhlenhuth.
11. K. Meyer u. H. Schönfeld, Ueber die Unterscheidung des Enterokokkus vom Streptokokkus viridans und die Beziehungen beider zum Streptokokkus laktis, Zentralblatt für Bakteriologie, Orig. I, Bd. 99, 402 (1926).
12. Rosenow, Wechselseitige Mutation von Pneumokokken und Streptokokken, Zentralblatt für Bakteriologie, Orig. I, Bd. 73, 284.
13. Thunberg, Die Methodik der Dehydrogenasen, Abderhaldens Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden, Abt. 4, Angewandte chemische und physiologische Methoden, Teil I, Heft 9, Seite 2295.

Lebenslauf.

Am 20. März 1910 wurde ich, Paul Hartmann, in Arfeld (Westf.) geboren. Nach dreijähriger Volksschulzeit in Arfeld besuchte ich die Realschule in Berleburg und später die Oberrealschule in Marburg, wo ich am 22. Februar 1929 die Reifeprüfung bestand. Ich studierte in München, Marburg, Königsberg und Berlin. Am 21. Juli 1937 bestand ich meine ärztliche Prüfung in Berlin. Während meiner Medizinalpraktikantenzeit war ich 5½ Monate in der Universitäts-Hautklinik Leipzig und 6½ Monate in der Medizinischen Universitätsklinik Leipzig beschäftigt. Am 16. August 1938 wurde mir die Bestallung als Arzt erteilt.